



Œdème maculaire et usage de la céfuroxime en prévention de l'endophtalmie après chirurgie de la cataracte

Brivael Le Dû

► To cite this version:

Brivael Le Dû. Œdème maculaire et usage de la céfuroxime en prévention de l'endophtalmie après chirurgie de la cataracte. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01086448

HAL Id: dumas-01086448

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01086448>

Submitted on 24 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2013

N°25

Œdème maculaire et usage de la cefuroxime en prévention de l'endophtalmie après chirurgie de la cataracte

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par LE DÛ, Brivael

Né le 16 août 1982 à Paris

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de
Paris Descartes,
le 22 mars 2013

Dirigée par le Dr Pierre-Kahn, Vincent

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Nordmann, Jean-Philippe Président

Mme Le Professeur Cochereau, Isabelle Membre

Mme Le Professeur Cremieux, Anne-Claude Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

RÉSUMÉ

Les dernières évolutions en terme de prévention de l'endophtalmie après chirurgie de cataracte ont mis en avant l'antibioprophylaxie par injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL en fin d'intervention. Plusieurs cas d'œdème maculaire précoce post-opératoire après injection de céfuroxime ont récemment été décrits dans la littérature, notamment suite à des erreurs de dilution ayant conduit à un surdosage.

Nous rapportons six cas originaux d'œdème maculaire secondaires à une chirurgie de cataracte avec céfuroxime intracaméculaire pouvant être imputés à une toxicité rétinienne de la céfuroxime. Cependant, la preuve formelle du surdosage par dosage d'une concentration élevée de céfuroxime ou par constatation a posteriori d'une erreur de dilution n'a jamais pu être établie, compte tenu du wash-out rapide en quelques heures de celle-ci et de la découverte de cet œdème maculaire au lendemain de l'intervention ou dans les quelques jours suivants. Cette forte suspicion se base donc principalement sur des arguments cliniques, pharmacocinétiques, tomographiques et rétinographiques que nous rappelons et synthétisons à la lumière des publications et de notre expérience personnelle, et formant ainsi un diagnostic nouveau à savoir évoquer : la toxicité maculaire liée à la céfuroxime.

Nous avons aussi décidé d'étudier la tolérance maculaire de la céfuroxime intracaméculaire post chirurgie de cataracte à la dose recommandée de 1mg/0,1mL. Pour ce faire nous avons comparé avec un tomographe à cohérence optique (OCT) time domain Stratus™ deux mesures d'épaisseur maculaire, préopératoire le jour de l'intervention à celles en post-opératoire immédiat, dès le lendemain de celle-ci.

Notre étude prospective monocentrique porte sur 95 yeux de 85 patients. La moyenne de l'épaisseur maculaire centrale fovéale à J0 et J1 était respectivement de $184,6 \pm 31 \mu\text{m}$ et $185,3 \pm 34 \mu\text{m}$, sans différence significative ($p=0,773$), et la moyenne de l'épaisseur maculaire dans les 1000 μm centraux à J0 et J1 était respectivement de $213,9 \pm 27 \mu\text{m}$ et $215,3 \pm 27 \mu\text{m}$, sans différence significative non plus ($p=0,549$). Le profil tomographique maculaire était toujours normal à J1.

La tolérance maculaire précoce à J1 de la céfuroxime intracaméculaire à la dose recommandée de 1mg/0,1mL injectée en fin d'intervention de chirurgie de cataracte est donc bonne, sans augmentation d'épaisseur maculaire à l'OCT. En cas d'œdème maculaire dès J1, il faut donc savoir évoquer un éventuel surdosage accidentel en céfuroxime comme possible étiologie.

DISCIPLINE – SPÉCIALITÉ MÉDICALE : Chirurgie ophtalmologique

MOTS CLEFS : Céfuroxime, œdème maculaire, chirurgie de cataracte

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine Paris Descartes. 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 PARIS

TITLE OF THE THESIS

Macular edema and use of cefuroxime in prevention of endophthalmitis after cataract surgery

TITLE OF THE CASES REPORT

Early macular edema after phacoemulsification in cataract surgery and suspected overdose of cefuroxime : about six cases

TITLE OF THE STUDY

Early macular tolerance after cataract surgery with intracameral cefuroxime injection

ABSTRACT

Purpose: To study early macular tolerance with optical coherence tomography (OCT) at day one after cataract surgery with intracameral cefuroxime injection.

Setting: Foch Hospital, Suresnes, France.

Design: Case series.

Material and methods: Prospective study in patients undergoing cataract surgery by phacoemulsification with intracameral cefuroxime 1 mg / 0.1 mL injection, excluding patients with a history of macular pathology. Two measures were performed by Stratus™ time domain OCT preoperatively at day 0 and postoperatively at day 1: centrofoveal macular thickness and macular thickness of the central 1000 microns mapping. We compared these two macular thickness measures at day 0 and day 1 for each surgical procedure.

Results: 95 eyes (85 patients, mean age 74.7 ± 9.2 years) were included. The mean centrofoveal macular thickness at day 0 and day 1 was respectively $184.6 \pm 31 \mu\text{m}$ and $185.3 \pm 34 \mu\text{m}$. The mean macular thickness in the central 1000 μm at day 0 and day 1 was respectively $213.9 \pm 27 \mu\text{m}$ and $215.3 \pm 27 \mu\text{m}$. There was no significant difference between centrofoveal macular thickness at day 0 and day 1 ($p = 0.773$), nor between central 1000 μm macular thickness at day 0 and day 1 ($p = 0.549$). The macular profile in OCT at day 1 was normal without any detected anatomical modification.

Conclusions: Early macular tolerance at day 1 after intracameral cefuroxime 1 mg / 0.1 mL injection at the end of cataract surgery is good, with no increase of the macular thickness in OCT. When macular edema appears at day 1, it is necessary to discuss a possible overdose of cefuroxime as a possible etiology.

REMERCIEMENTS

J'exprime mes remerciements chaleureux à mon directeur de thèse, le Docteur Vincent Pierre-Kahn, ainsi qu'à son équipe de l'Hôpital Foch, pour l'aide qu'il m'a apportée durant cette thèse, et l'accompagnement à la fois professionnel et amical dont il a su faire part lors de mon passage dans son service.

Je remercie vivement le Professeur Jean Philippe Nordmann qui a accepté de présider mon jury de thèse et m'a accueilli dans son service à la fin de ma formation d'interne, partageant ses connaissances théoriques et chirurgicales et me donnant l'opportunité de l'accompagner dans des études cliniques novatrices. Je vous remercie également de m'avoir donné la chance de poursuivre mon assistantat d'ophtalmologie dans votre service.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury d'avoir accepté d'être présents ce jour : le Professeur Isabelle Cochereau, dont l'expertise nationale et internationale sur mon sujet de thèse n'est plus à prouver, et le Professeur Anne-Claude Crémieux qui apporte ses connaissances et son point de vue d'infectiologue, ainsi que de la diversité et de l'ouverture à ce travail.

J'ai une pensée pour ma famille : mes parents sans qui ce travail et plus simplement ces études n'auraient jamais pu être possibles, mon frère Damien dont l'orientation médicale m'a poussé à suivre ses traces et qui a consacré du temps précieux à la relecture de cette thèse, mes deux Gisèle, mes nombreuses tantes et leur sourire, mes oncles, cousins et cousines qui m'apportent tout ce que l'on peut espérer recevoir de sa famille.

Je remercie mes amis, qui m'ont été d'un soutien précieux tout au long de ces longues années d'études : ceux de toujours, Boule, Moule, Antoine, Seb, Lulu, Bib, Vito, avec une mention spéciale à Jo qui m'a en sus apporté de l'aide dans l'analyse statistique, ceux avec qui j'ai ciré les bancs de la faculté de médecine, pour le meilleur et pour le pire, Aurèle, Vio, Christel, Simon, Thib, Benoit, Papir, Paco, Katja, Maria, Polipe, et ceux avec qui j'ai pu découvrir cette spécialité, mes co-internes et en particulier mes acolytes des Quinze-Vingts Cyril et Xav.

Je remercie le Dr Laplace pour sa disponibilité, son apprentissage et ses conseils artistiques pour la prise des clichés photographiques utilisés dans ce travail.

Je remercie également les médecins qui m'ont aidé avec bienveillance à comprendre ma spécialité et la médecine en général tout au long de ma formation, et qui m'ont fait aimer mon travail de médecin et d'ophtalmologue : Pr Brézin, Pr Monnet, Dr Rodallec, Dr Costantini, Dr Sonigo, Dr Montin, Dr Barreau, Dr Bui Quoc, Dr Salvan, Dr Guillou.

Enfin je remercie ma belle Chonchon d'être à mes côtés depuis si longtemps et de continuer à illuminer chacun de mes jours.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue ANSM en 2012)

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BGN : Bacille à Gram négatif

CHNO : Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

ESCRS : European Society of Cataract and Refractive Surgeons

IC : Intervalle de confiance

IVT : Injection intravitréenne

J... (*chiffre*) : nombre de jour postopératoire

OCT : Tomographie par cohérence optique (*Optical coherence tomography*)

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SFO : Société Française d'Ophtalmologie

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	8
Problématique	
Objectifs du travail	
 <u>PARTIE I – PRE-REQUIS.....</u>	 9
 I.A/ ANATOMIE.....	 10
1°) Coupe sagittale de l'œil	
2°) Cristallin	
3°) Cataracte	
4°) Rétine	
 I.B/ OCT.....	 20
1°) Principe de fonctionnement	
2°) OCT maculaire normal	
 I.C/ CHIRURGIE DE CATARACTE.....	 24
1°) Historique	
2°) Technique chirurgicale employée	
3°) Suivi et traitement postopératoire	
4°) Complications postopératoires et œdème maculaire	
 I.D/ ENDOPHTALMIE.....	 40
1°) Description clinique	
2°) Aspects épidémiologiques, pathogéniques, thérapeutiques et pronostiques de l'endophtalmie aiguë postopératoire	
<i>Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (EVS), 1995</i>	
3°) Antibioprophylaxies en chirurgie de cataracte : Historique	
4°) Consensus et recommandations sur l'antibioprophylaxie en chirurgie de cataracte : Historique	
5°) Etude de l'ESCRS, juin 2007	
<i>ESCRS endophthalmitis study group.</i>	
<i>Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors</i>	
Limites et critiques de l'étude	
Conclusions	
6°) Efficacité de la céfuroxime intracaméculaire	
7°) Recommandations de l'AFSSAPS, mai 2011	
<i>Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire</i>	

I.E/ CEFUROXIME.....	64
1°) Description générale	
2°) Spectre d'action	
3°) Usage en ophtalmologie	
Préparation	
Pharmacocinétique	
Tolérance in vitro	
Expérimentation chez l'animal	
Tolérance in vivo	
Risque allergique	
4°) Céfuroxime sodique - Aprokam®	

PARTIE II – TOXICITE RETINIENNE DE LA CEFUROXIME : CAS CLINIQUES ET DESCRIPTION.....

77

II.A/ TOXICITE RETINIENNE DE LA CEFUROXIME : CAS CLINIQUES PUBLIES DANS LA LITTERATURE.....	78
1°) Buyukyildiz <i>et al.</i> , 2010	
2°) Delyfer <i>et al.</i> , 2011	
3°) Qureshi <i>et al.</i> , 2011	
II.B/ DESCRIPTION DE 6 CAS CLINIQUES EXAMINES A L'HOPITAL FOCH...89	
Soumis au <i>Journal Français d'Ophtalmologie</i> en février 2013	
II.C/ DESCRIPTION CLINIQUE ET TOMOGRAPHIQUE DE L'ENTITE.....	107
II.D/ DISCUSSION.....	110

PARTIE III – ETUDE CLINIQUE.....

112

ARTICLE : *Etude de la tolérance maculaire précoce en OCT après chirurgie de cataracte avec injection intracaméculaire de céfuroxime*
Soumis au *Journal of Cataract and Refractive Surgery* en février 2013

CONCLUSION - DISCUSSION.....

126

ANNEXE :

129

Protocole de dilution de la céfuroxime à usage intracaméculaire à l'Hôpital Foch

BIBLIOGRAPHIE.....

130

INTRODUCTION

Cette thèse de médecine s'intéresse à la problématique récemment décrite des cas d'œdème maculaire liés à un surdosage en céfuroxime et à la tolérance rétinienne précoce de la céfuroxime après chirurgie de cataracte.

En mai 2011, l'AFSSAPS a recommandé l'utilisation systématique d'une antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire dans la chirurgie de la cataracte. Les autorités sanitaires françaises ont tenu compte en grande partie des résultats de l'étude de l'ESCRS publiée en 2007 qui rapportait une nette diminution du taux d'endophtalmie en cas d'utilisation systématique d'antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire en fin d'intervention de chirurgie de cataracte.

En 2011, suite à l'utilisation massive et mondialement diffusée de céfuroxime intracaméculaire, des cas d'œdème maculaire liés à des surdosages en céfuroxime ont été publiés. Ces cas n'ont pas épargné la France et, compte tenu du nombre élevé d'interventions chirurgicales de cataracte chaque année dans notre pays (environ 500 000) et de l'absence de préparation commerciale prête à l'emploi et dédiée à cet usage oculaire de céfuroxime, il faut s'attendre à découvrir de nouveaux cas liés à des surdosages par erreur de dilution.

Nous allons décrire six cas observés à l'Hôpital Foch en 2011 et 2012, ainsi que l'étude menée dans le service d'ophtalmologie de l'Hôpital Foch suite à la constatation de ces nouveaux cas d'œdème maculaire précoce post phacoémulsification avec céfuroxime.

Nous nous sommes intéressés à la tolérance maculaire précoce de la céfuroxime intracaméculaire à la dose recommandée de 1mg/0,1mL, en comparant le profil et l'épaisseur maculaire mesurée en OCT en préopératoire à J0 et en postopératoire à J1, ce qui n'avait encore jamais été fait. Nous vous présentons donc les résultats et conclusions de cette étude.

Je déclare par ailleurs n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec les résultats et conclusions présentés dans l'ensemble de cette étude et de cette thèse.

Objectifs du travail

Le but de cette thèse est de définir les caractéristiques communes cliniques, tomographiques, rétinographiques de la toxicité maculaire de la céfuroxime après chirurgie de cataracte. Pour ce faire, après avoir donné les raisons et modalités de son utilisation, je me suis basé sur la description de cas cliniques originaux ou publiés dans la littérature, et sur une étude clinique de tolérance.

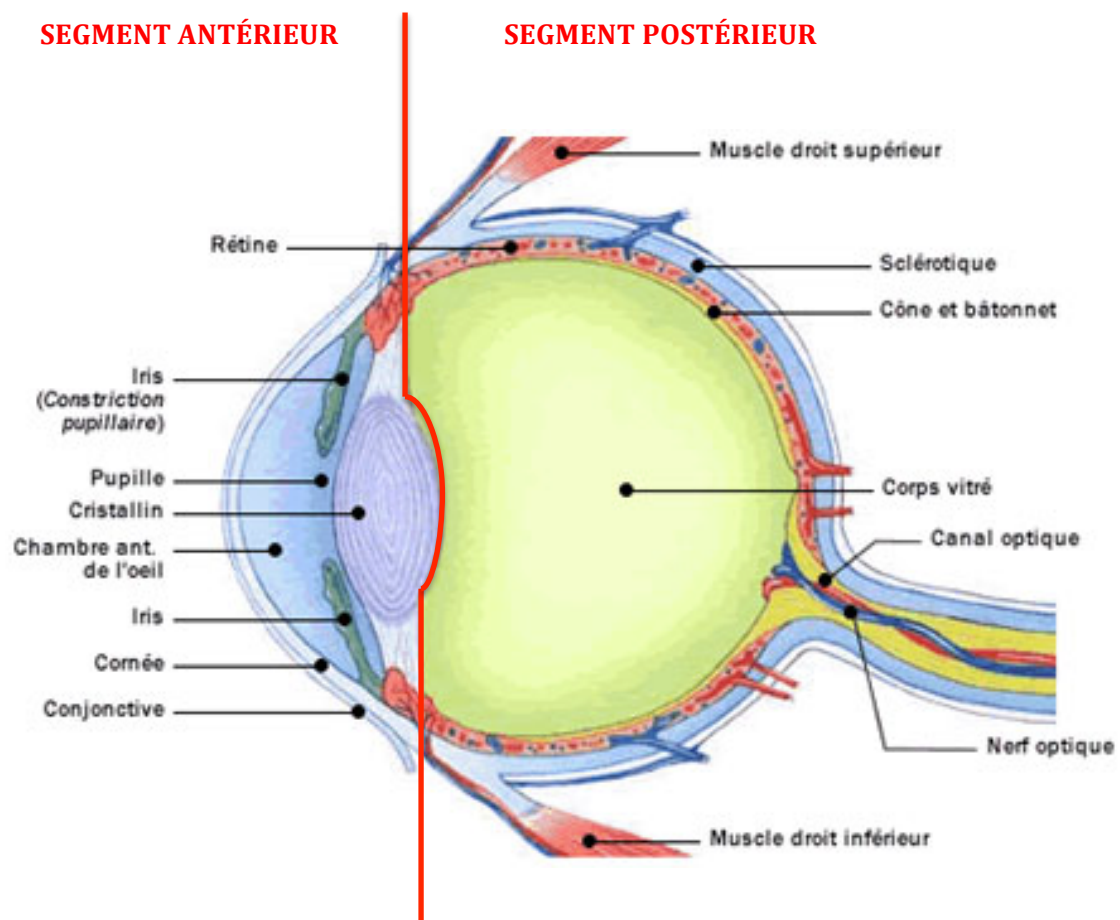
PARTIE I

PRÉ-REQUIS

I.A ANATOMIE

I.A – 1°) COUPE SAGITTALE DE L'ŒIL

L'œil, organe pair, est séparé en segment antérieur et postérieur.

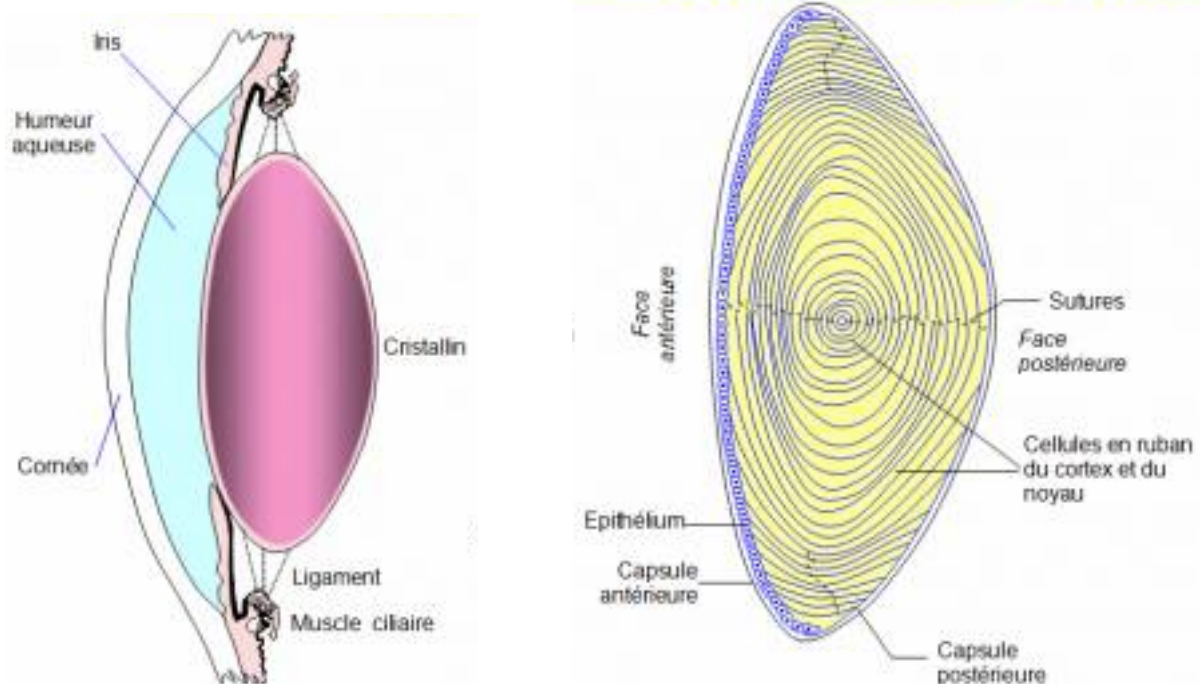


Coupe sagittale de l'œil
www.votrepharmacie.be

I.A – 2°) CRISTALLIN

- Le cristallin, lentille bi-convexe intraoculaire, est un élément indispensable à l'obtention d'une bonne acuité visuelle. Il se situe dans le segment antérieur de l'œil, dans sa chambre postérieure, en arrière de l'iris et en avant de la hyaloïde antérieure et du corps vitré.

Il est constitué d'un noyau, d'un cortex, et entouré d'une capsule. Le cristallin contient de l'eau en faible quantité ($\pm 65\%$) et 35 % de protéines spécifiques, les cristallines, extrêmement solubles. Il est soutenu dans l'œil par des fibres sur toute sa périphérie, appelées fibres zonulaires, qui l'amarrent au corps ciliaire sur 360°.



Coupes sagittales du segment antérieur et du cristallin

<http://svt.ac-dijon.fr>

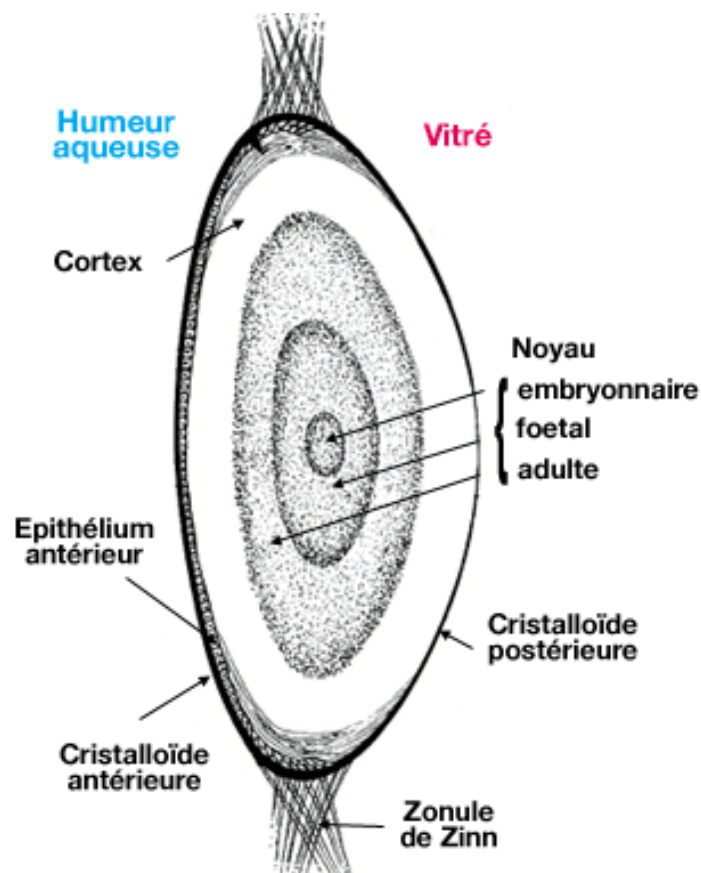
- Son pouvoir réfractif et son rôle dans l'accommodation permettent l'obtention d'une image nette projetée sur la rétine, au niveau de la macula. Sa puissance réfractive moyenne est d'environ 22 dioptries et contribue pour un tiers à la convergence de l'objectif oculaire dont la cornée est le principal dioptré réfractif. L'axe du cristallin est centré sur celui du bulbe de l'œil.

Pour remplir ses fonctions, le cristallin doit conserver une transparence parfaite vis-à-vis de la lumière, et une bonne élasticité pour remplir son rôle dans l'accommodation.

- D'un point de vue embryologique, le cristallin provient de la placode optique, partie d'ectoderme qui s'invagine et forme la vésicule cristallinienne qui prend place dans la cupule optique. La vésicule cristallinienne se détache par la suite pour former le futur cristallin.

- La paroi externe, qui est en fait la membrane basale (ce qui est unique en embryologie, car normalement elle est interne) produit l'épithélium cristallinien.
- La paroi interne produira des fibres cristalliniennes dites " primaires " situées au centre du cristallin et qui constitueront le noyau cristallinien.

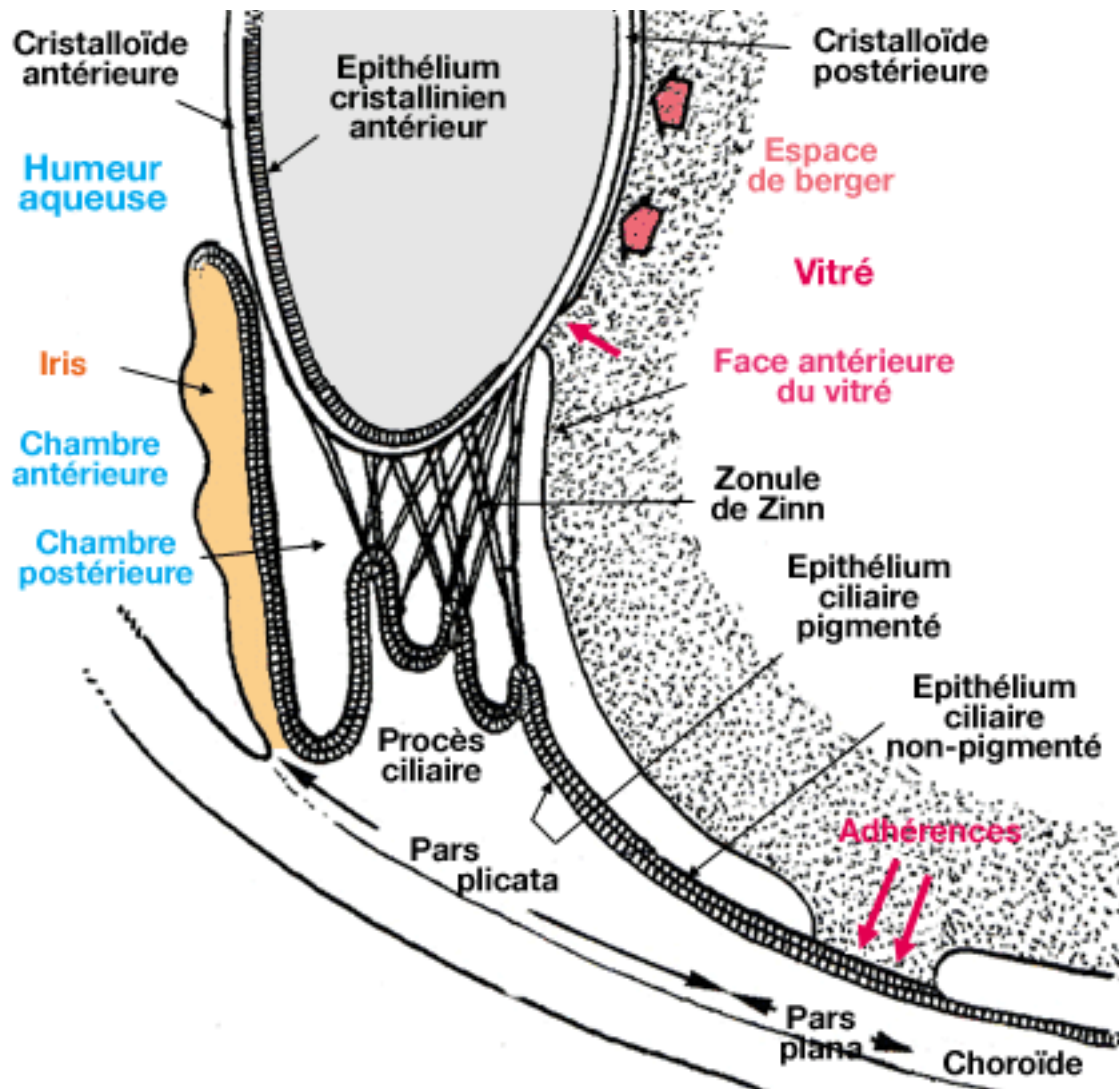
Produite par les cellules de l'épithélium cristallinien, la capsule est plus épaisse sur la face antérieure que sur la face postérieure, où elle est adhérente au corps vitré.



Coupe sagittale du cristallin

Chaudieu G., Molon-Noblot S. - Le cristallin, 32 (supplément), 1997

Quand la vésicule cristallinienne se détache de l'ectoderme, des fibrilles comblent la région située entre le cristallin et la rétine pour former le vitré primaire. Il sera absorbé et remplacé par le vitré définitif ou secondaire, laissant l'espace de Berger contre le cristallin, et l'espace de Martegiani en arrière, pré-papillaire.



Cristallin et son environnement, coupe sagittale
 Chaudieu G., Molon-Noblot S. - Le cristallin, 32 (supplément), 1997

Les fibres secondaires s'ajoutent à la périphérie grâce à la multiplication des cellules équatoriales de l'épithélium, dans la vie fœtale déjà, mais également ensuite, pendant la vie. Ces fibres vont d'une face à l'autre du cristallin, où leurs extrémités dessinent les rayons du cristallin.

L'isolement précoce de la vésicule cristallinienne a pour conséquence la non-reconnaissance des protéines cristalliniennes par l'organisme en cas d'intrusion, et des phénomènes inflammatoires de rejet éventuels (uvéite phacoantigénique).

I.A – 3°) CATARACTE

La cataracte altère à la fois la transparence et l'élasticité du cristallin. Elle se définit par la présence de toute opacité dans le cristallin.

La prévalence de la cataracte en France est de 20% à partir de l'âge de 65 ans, plus de 35% à partir de l'âge de 75 ans, et plus de 60% à partir de l'âge de 85 ans [1].

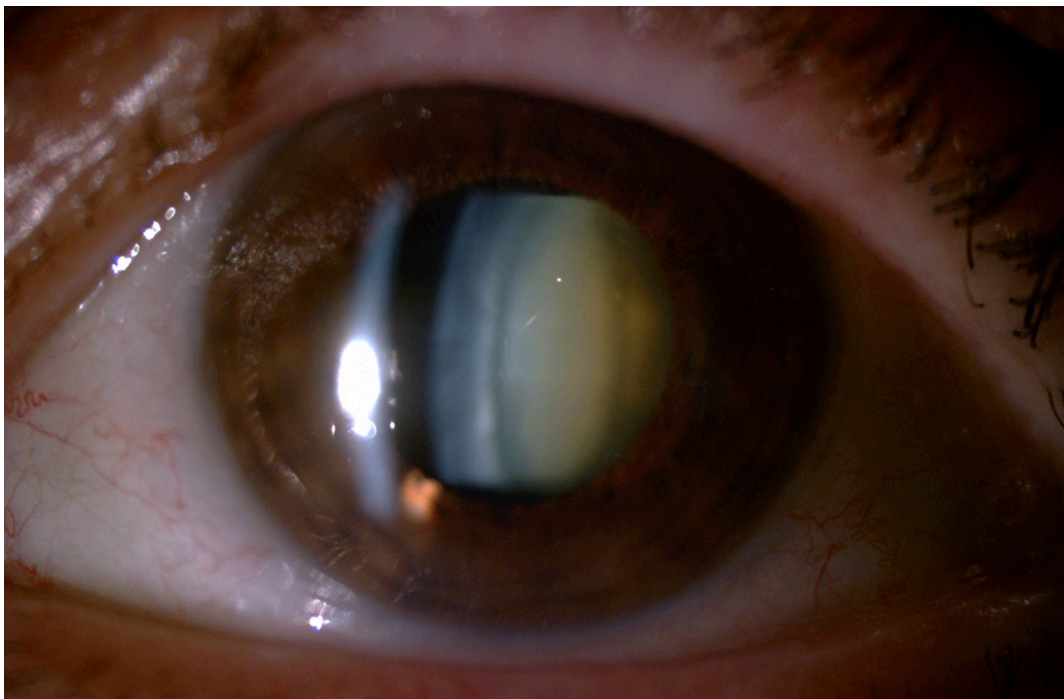
Les cataractes sont classées selon leur topographie dans le cristallin, leur morphologie, ainsi que leur degré d'opacité ou de « maturité ».

La cataracte peut être d'origine congénitale ou acquise.

Parmi les causes acquises :

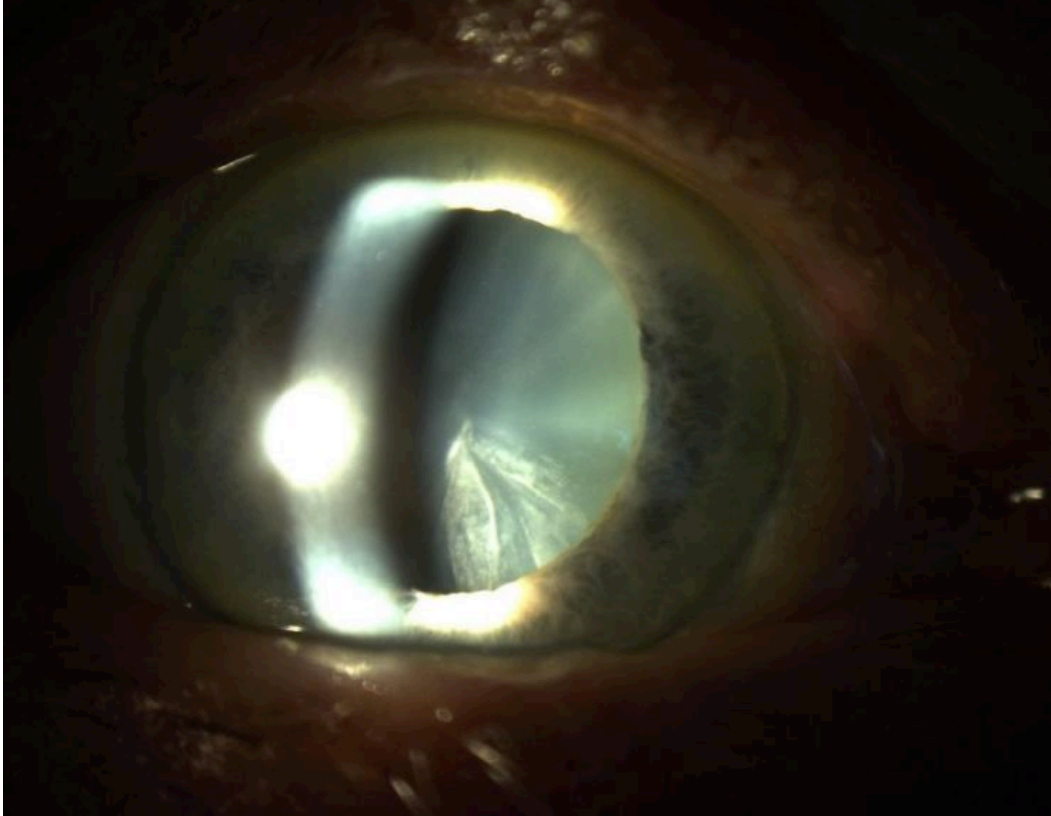
- La cataracte dite « sénile », liée au vieillissement physiologique, en est la plus fréquente.
- Les autres étiologies acquises sont :
 - traumatiques (contusion, radiothérapie, chirurgie endoculaire),
 - métaboliques (diabète, hypothyroïdie, atonie),
 - médicamenteuses (corticostéroïdes),
 - secondaires à une affection endoculaire (uvéites, rétinopathie pigmentaire).

Les trois types majeurs de cataractes séniles sont les cataractes nucléaires, corticales et sous-capsulaires, qui sont associées chez de nombreux patients.



Cataracte nucléaire

www.ophtalmologie-union.com



Cataracte corticale
 (Photo de Philipp Franko Zeitz, Düsseldorf, Germany)



Cataracte blanche totale subluxée en chambre antérieure
 (Cliché personnel)

Différentes hypothèses ont été formulées sur la genèse de ces cataractes [2] :

- l'opacification nucléaire serait causée par une dénaturation protéique, par perte des facultés métaboliques des fibres les plus anciennes progressivement refoulées vers le centre nucléaire ;
- l'opacification corticale par l'altération des fibres cristalliniennes ;
- l'opacification sous-capsulaire postérieure serait due à une migration postérieure des cellules épithéliales cristalliniennes.

La morphologie de la cataracte peut influencer la symptomatologie du patient. Les signes fonctionnels les plus fréquents de la cataracte sont la baisse d'acuité visuelle (de loin et/ou de près) avec myopisation d'indice (surtout pour la cataracte nucléaire), l'éblouissement, les troubles de la vision des contrastes et des couleurs, et parfois une diplopie monoculaire.

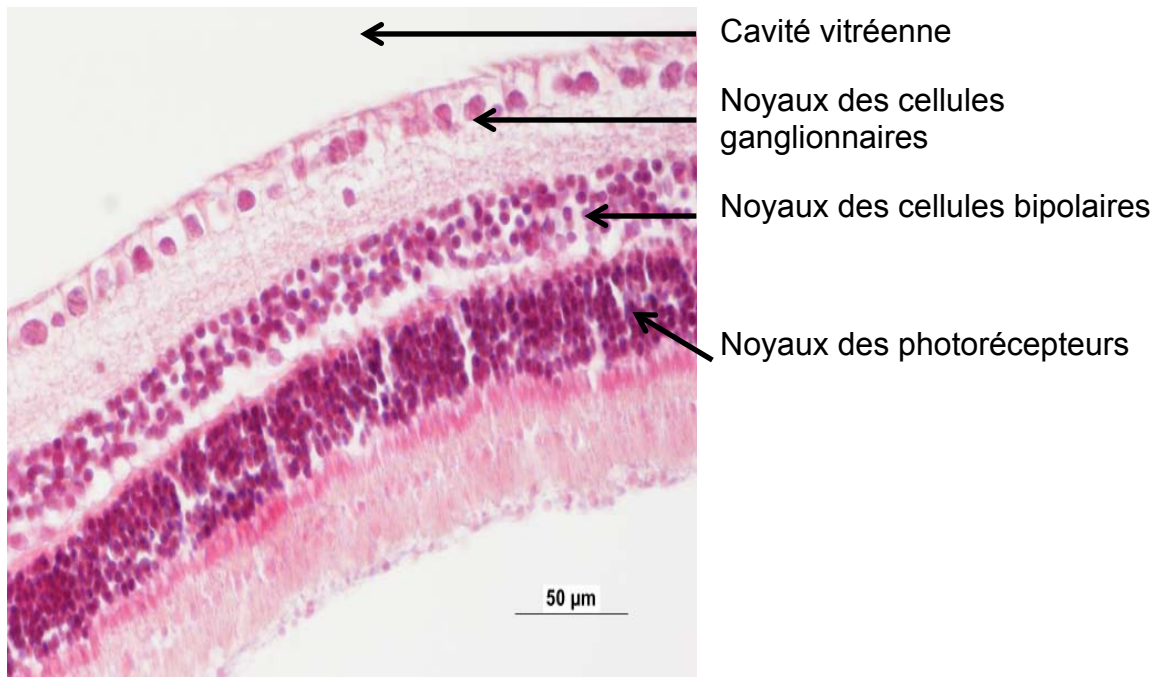
I.A – 4°) RÉTINE

La rétine est l'enveloppe la plus interne des trois couches du segment postérieur de l'œil, avec la sclère (enveloppe fibreuse) à l'extérieur et la choroïde (enveloppe vasculaire) entre les deux. Elle est classiquement subdivisée en rétine pigmentaire (externe) et neurorétine (interne).

La neurorétine est une unité fonctionnelle du système nerveux central assurant la conversion d'un signal lumineux en un influx nerveux. Son rôle est donc de recevoir la lumière, de commencer le traitement de l'information lumineuse et de l'envoyer au cerveau.

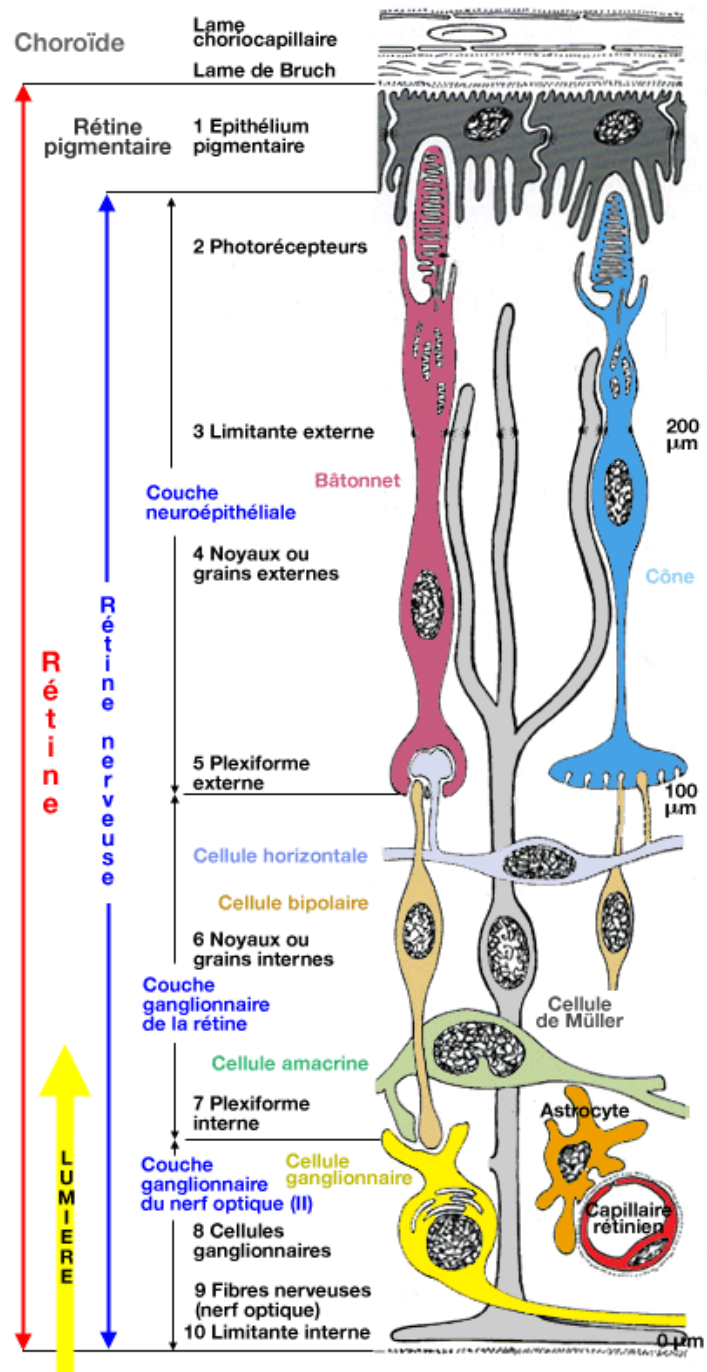
Elle est formée de plusieurs assises cellulaires, qui tapissent la partie postérieure du globe oculaire. Histologiquement, d'arrière en avant, ces différentes couches nucléaires sont :

- L'épithélium pigmentaire (EP) : couche la plus externe de la rétine. Il joue le même rôle que les autres épithéliums de l'organisme : apport de nutriments et phagocytose. Il a beaucoup d'interactions avec la couche cellulaire voisine des photorécepteurs.
- La couche nucléaire externe formée par les noyaux des photorécepteurs : épaisse en moyenne de 40 µm cette couche est constituée de 120 millions de bâtonnets pour 7 millions de cônes. Leur répartition est différente puisqu'au niveau de la fovéola, seuls les cônes sont présents. La partie proximale des photorécepteurs appelée article externe est constituée d'un empilement de 600 à 1 000 disques, renfermant le photopigment qui réagit à la lumière.
- La couche nucléaire interne formée par les noyaux de quatre types de cellules : les cellules bipolaires, les cellules horizontales, les cellules amacrines et les cellules de Müller.
- La couche formée par les noyaux des cellules ganglionnaires. La cellule ganglionnaire est un neurone présentant des dendrites s'étendant latéralement et un axone très long qui forme le nerf optique.



Coupe histologique de rétine colorée en Hématéine Eosine Safran
 (Dr Jean-Claude Quintyn)

La rétine est ainsi formée par un enchevêtrement ordonné de dendrites, de synapses et de corps cellulaires multiples. Sa stratification en quatre couches principales lui permet d'établir de multiples connexions et de commencer à traiter l'information lumineuse. En effet, la rétine ne reçoit pas seulement les informations, mais elle les analyse aussi et envoie ainsi un message déjà traité au cerveau.



Coupe schématisée de la rétine

Lignereux Y - Eléments d'anatomie ophtalmologique du chien, 32 (supplément), 1997

La **macula lutea** (tâche jaune) ou **macula**, est la zone de la rétine caractérisée par une concentration maximale de cônes. Située au fond de l'œil, dans l'axe de la pupille, la macula a un diamètre d'environ 2 mm. Elle permet une vision nette, claire, détaillée et en couleur.

La macula contient en son centre une petite dépression, la fovéa, avasculaire, entièrement composée de cônes serrés les uns contre les autres. C'est la zone d'acuité maximale de l'œil.

I.B TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE OPTIQUE (OCT)

I.B – 1°) PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

L'OCT est un examen qui permet d'obtenir des images en coupe antéro-postérieure de la rétine et ainsi d'explorer les diverses couches du tissu rétinien.

Il a l'avantage d'être non invasif et non "contact", bien toléré, objectif, très sensible, proche de l'histologie de la rétine et reproductible. C'est donc un outil diagnostique et de suivi précieux, avec la possibilité de déceler, quantifier et comparer des anomalies rétinienne ou des variations d'épaisseur rétinienne cliniques ou infracliniques.

Son principe de base est l'interférométrie lumineuse. Un faisceau lumineux cohérent proche de l'infra-rouge provenant d'une diode luminescente est projeté sur la rétine. La lumière traverse les différentes couches transparentes : une partie est réfractée (déviée), une partie diffusée, une partie absorbée et une partie de la lumière est réfléchi. La réflexion de la lumière permet à celle-ci de revenir par un trajet inverse à son point de départ, et donc d'être recueillie lors de l'examen en OCT.

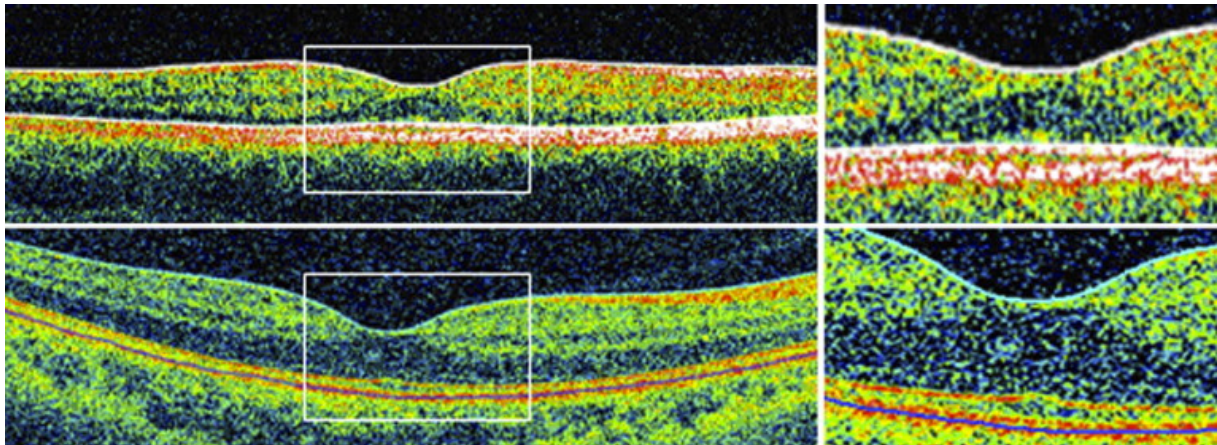
L'obtention d'un signal OCT est basée sur la séparation du faisceau lumineux incident en deux fractions : un faisceau d'examen et un faisceau de référence, qui suivent un trajet différent mais de même longueur. Le faisceau d'examen se réfléchit au fond d'œil sur la rétine ; le faisceau de référence est reçu et réfléchi par un miroir de référence. L'OCT consiste à analyser le signal d'interférence de ces deux signaux lumineux arrivant simultanément sur un détecteur, en comparant le signal lumineux émis et connu au signal récupéré à la sortie du tissu examiné, à en extraire les différences et à construire une image.

- **OCT Time Domain**

Développé dans les années 1990, l'OCT conventionnel est de type « Time Domain ». Le miroir placé sur le trajet du faisceau lumineux de référence est déplacé mécaniquement et permet l'analyse en profondeur des différentes structures de la rétine au cours d'une même acquisition d'écho de lumière. Pour permettre une image de la rétine, plusieurs coupes sont nécessaires et recueillies grâce à un balayage transverse de la rétine. Ce balayage nécessite un certain temps, d'autant plus long que l'on désire une image précise, ce qui en fait l'élément essentiel de la qualité du signal obtenu, d'où le nom de Time Domain. La vitesse d'acquisition est de 400 scans/sec. Sa résolution axiale est d'environ 8 à 10 μm , et transverse d'environ 20 μm [3].

- **OCT Spectral Domain**

Plus récent, l'OCT « Spectral Domain » permet une acquisition beaucoup plus rapide des images (20000 à 40000 scans/sec) avec moins d'artefacts liés au mouvement de l'œil, et une meilleure résolution (axiale autour de 3 à 5 μm , transverse entre 10 et 20 μm)⁴. La différence tient à l'analyse des fréquences des rayons réfractés grâce à un spectromètre, et non plus des temps de trajet, ce qui ne rend plus nécessaire le déplacement du miroir sur le trajet du faisceau de référence. Dans l'OCT Spectral Domain, les deux faisceaux inférents – d'examen et de référence – sont dirigés sur la fente d'entrée du spectromètre. Ces deux faisceaux vont y entraîner la création d'interférences dépendant de la longueur d'onde. Ainsi une analyse simultanée de tous les échos de lumière provenant des différentes couches de la rétine est possible, grâce à un traitement mathématique – la transformation de Fourier optique.

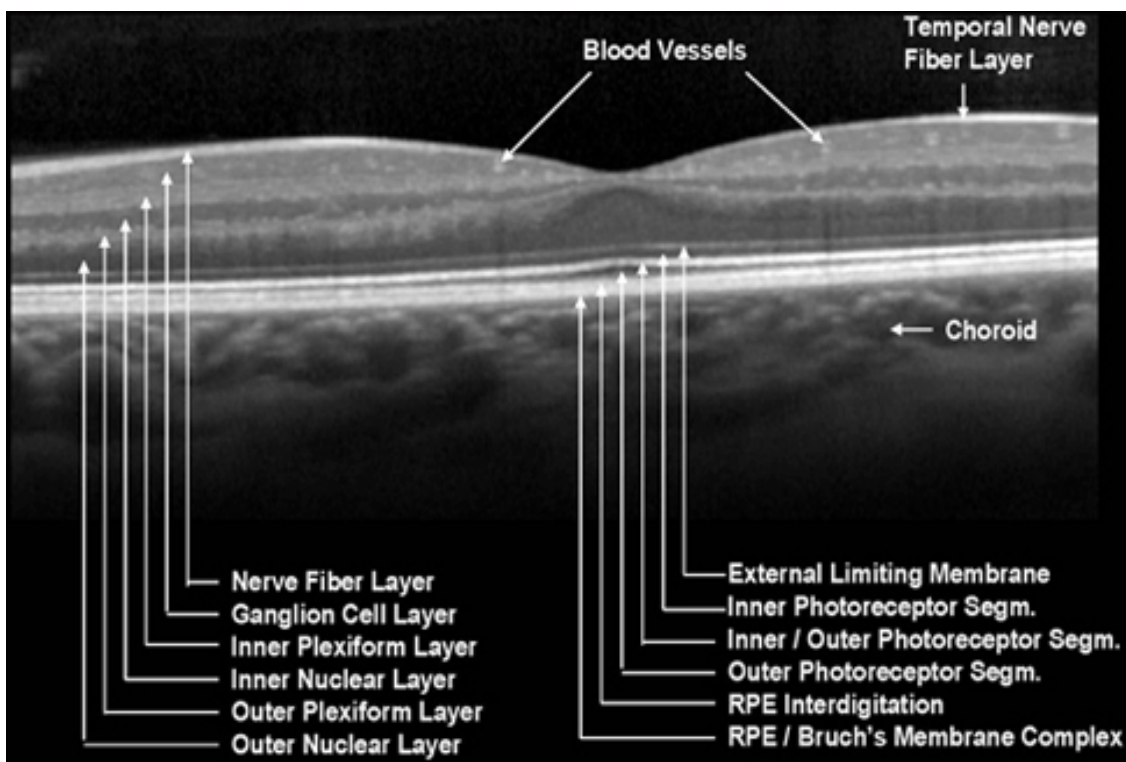


*Comparaison d'une coupe OCT Time Domain (haut : Stratus OCT™ - Carl Zeiss Meditec)
à une coupe OCT Spectral Domain (bas : Cirrus HD-OCT™ - Carl Zeiss Meditec) :
profil maculaire normal [5]*

I.B – 2°) OCT MACULAIRE NORMAL

Le corps vitréen ne renvoie pas de lumière et est donc aréfléctif. Les couches nucléaires renvoient peu de lumière et sont hypo réfléchives, à la différence des couches des fibres nerveuses, des membranes limitantes, de la jonction des articles internes et externes des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire qui renvoient beaucoup de lumière et sont hyper réfléchifs. Les différentes structures mises en évidence sur une coupe maculaire sont, de la plus interne à la plus externe, les suivantes :

- corps vitréen
- couche des fibres optiques (nerve fiber layer)
- couche des cellules ganglionnaires (ganglion cell layer)
- couche plexiforme interne (inner plexiform layer)
- couche nucléaire interne (inner nuclear layer)
- couche plexiforme externe (outer plexiform layer)
- couche nucléaire externe (outer nuclear layer)
- membrane limitante externe (external limiting membrane)
- couche comprenant les articles internes des photorécepteurs (inner photoreceptor segment)
- jonction des articles internes et externes des photorécepteurs (inner/outer photoreceptor segment)
- couche comprenant les articles externes des photorécepteurs (outer photoreceptor segment)
- épithélium pigmentaire (RPE interdigitation)
- membrane de Bruch et épithélium pigmentaire (RPE / Bruch's membrane complex)
- choroïde (choroid)



Coupe OCT Spectral Domain : profil maculaire normal

<http://wvstorage.com/dekalb>

Au niveau de la dépression fovéolaire centrale, on note l'absence des couches les plus internes (nucléaire et plexiforme interne, cellules ganglionnaires, fibres nerveuses), une couche nucléaire externe plus épaisse (présence de cônes uniquement), et un léger soulèvement de la jonction des articles interne et externe des photorécepteurs dû à une couche d'articles externes des photorécepteurs plus épaisse.

- **Épaisseur maculaire centrale**

Avec un OCT Time Domain tel que le Stratus OCT™ (Carl Zeiss Meditec), utilisé dans de nombreuses études et dans notre étude, l'épaisseur maculaire moyenne des 1000 µm centraux est d'environ 212 ± 20 µm, et l'épaisseur maculaire centrale fovéale de 170 ± 18 µm mesurée manuellement, ou 182 ± 23 µm mesurée automatiquement [6].

Ces épaisseurs correspondent à celles retrouvées dans la population de l'étude présentée en Partie III de cette thèse :

- épaisseur maculaire moyenne des 1000 µm centraux = $213,9 \pm 27$ µm
- épaisseur maculaire centrale fovéale (mesure automatique) = $184,6 \pm 31$ µm

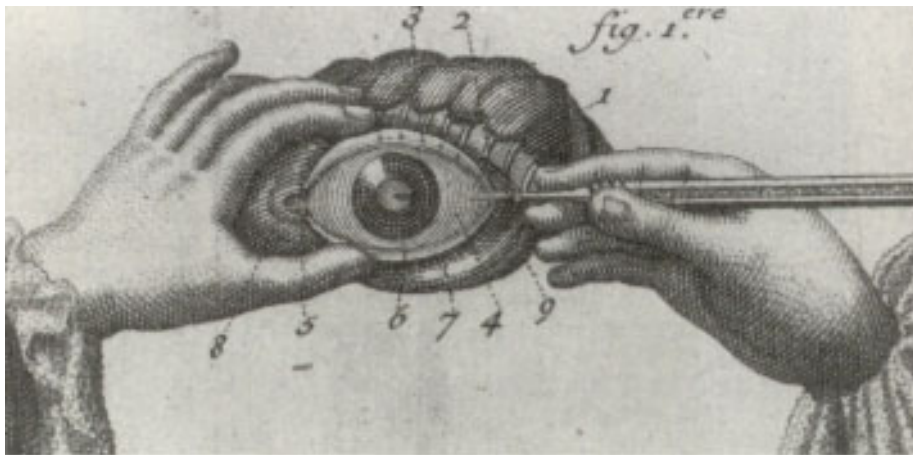
Avec un OCT Spectral Domain, les valeurs d'épaisseur maculaire normales sont plus élevées qu'avec un Stratus OCT™ mais varient énormément d'un appareil à l'autre. Ainsi par exemple, pour l'épaisseur maculaire des 1000 µm centraux, par rapport à un examen avec le Stratus OCT™, une étude française récente retrouve une épaisseur plus importante de 39.8 ± 9.5 µm avec le 3D-OCT 1000™ (Topcon) et de 57.0 ± 8.1 µm avec le Cirrus HD-OCT™ (Carl ZeissMeditec) [7]. Les bases normatives de chaque appareil sont donc différentes et ne permettent pas de comparaison quantitative directe, données variant aussi selon l'origine ethnique et d'âge de la personne examinée.

I.C CHIRURGIE DE CATARACTE

I.C – 1°) HISTORIQUE

L'intervention de la cataracte est l'acte chirurgical le plus réalisé aujourd'hui, avec plus de 500.000 procédures par an en France. La technique chirurgicale a considérablement évolué, depuis l'Antiquité où le cristallin était poussé au fond de l'œil du patient à l'aide d'une aiguille selon la technique de l' « abaissement du cristallin » (d'où vient le terme « cataracte »), pour arriver aux techniques modernes actuelles, en passant par des techniques initiées au XVIII^{ème} siècle.

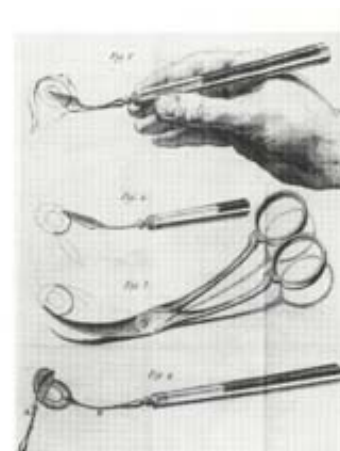
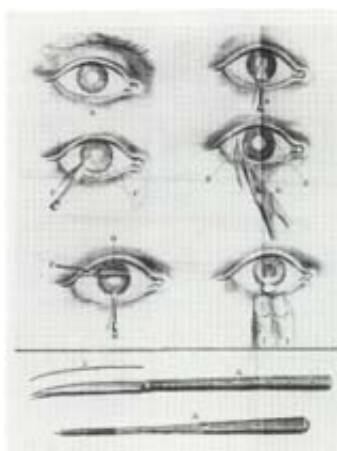
Le premier qui comprit que la cataracte était bien une opacification du cristallin fut Pierre Brisseau (1631-1717) qui, dans un court texte de 1705, décrit ses résultats des autopsies.



Traité de Brisseau (1709)

www.snof.org/encyclopedie

Dès 1750, le chirurgien français Jacques Daviel (1693-1762) utilisa de larges incisions cornéennes pour sa technique d'accouchement du cristallin.



Daviel et sa technique chirurgicale

www.snof.org/encyclopedie

Ces extractions du cristallin cataracté, par de larges incisions de toute une hémicornée, étaient à l'origine de nombreuses complications, et notamment d'endophtalmie postopératoire (plus de 10% dans les meilleurs cas). Les sutures de cornée n'ont été introduites qu'à partir de 1865 par Henry Willard Williams. Il faut attendre 1961 pour qu'apparaisse l'extraction intracapsulaire à la cryode telle que nous la connaissons encore aujourd'hui, avec toujours de larges incisions cornéennes suturées en fin d'intervention.



Extraction de la cataracte à la cryode

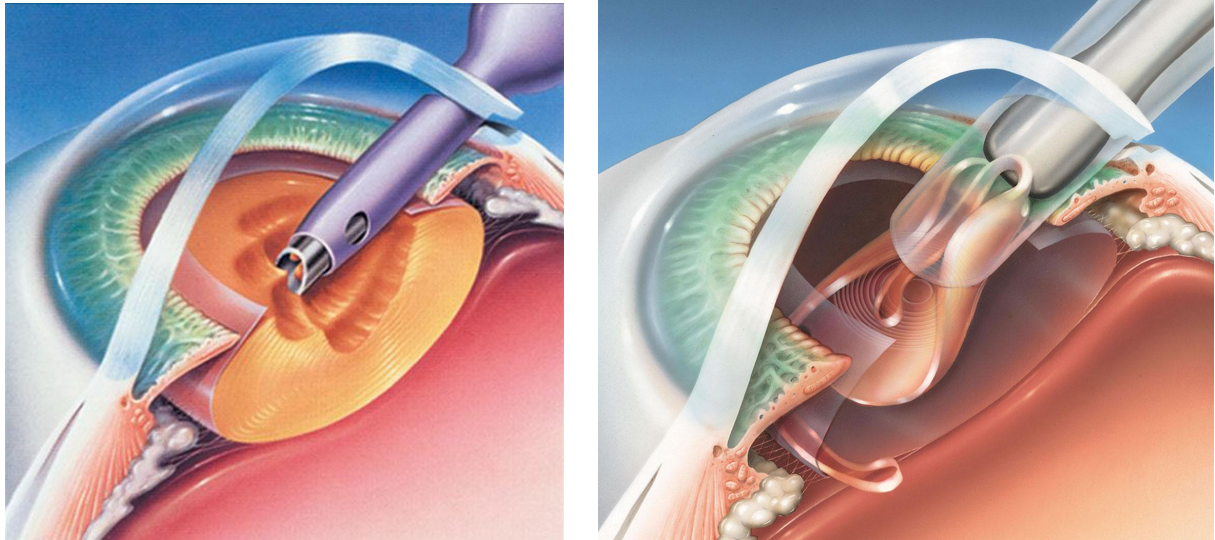
www.snof.org/encyclopedie

Courtesy of the National Library of Medicine Photo P.Larsen

Les implants remplaçant le cristallin cataracté extrait ont été introduits par Harold Ridley en 1949. Celui-ci s'était aperçu durant la Seconde Guerre Mondiale que les pilotes d'avion de la Royal Air Force blessés par des éclats de plastique acrylique provenant de l'auvent du cockpit toléraient bien des fragments intra-oculaires, sans déclenchement de réaction inflammatoire comme c'était le cas avec des fragments de bris de verre. Il en déduit que l'on pouvait mettre un cristallin artificiel en plastique dans l'œil : un implant. Les complications furent nombreuses au début, jusqu'en 1972, où Binkhorst modifia cette lentille.

C'est en 1967 que l'américain Kelman inventa la phacoémulsification, qui est la technique moderne d'intervention, permettant de fragmenter le cristallin à l'aide

d'ultra-sons, en introduisant dans l'œil des instruments par des incisions cornéennes de plus en plus petites. Aujourd'hui les incisions les plus petites ne font plus que 1,8 mm environ, sont auto-étanches, et permettent une extraction par phacoémulsification et la mise en place dans le sac capsulaire d'un implant souple pliable [8].



Phacoémulsification et implantation dans le sac capsulaire

www.ophtalmologie-bordeaux.fr

Ces avancées dans le domaine de la chirurgie de la cataracte, ont bien sûr amélioré le confort opératoire du patient et les résultats fonctionnels, mais ont également permis de limiter le nombre de complications, en particulier infectieuses.

En effet, l'abord chirurgical par des incisions de plus en plus petites réduit la communication du milieu endoculaire avec l'extérieur, limitant ainsi l'accès aux micro-organismes extérieurs. L'absence de suture est également un facteur protecteur contre les infections, en limitant la persistance de matériel étranger au niveau d'une potentielle porte d'entrée aux germes de l'environnement, en particulier cutané, vers les compartiments intraoculaires.

L'amélioration des techniques chirurgicales durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle et le début du XXI^{ème} siècle est donc déjà en elle-même une prodigieuse évolution en matière de sécurité quant au risque infectieux post-opératoire.

I.C – 2°) TECHNIQUE CHIRURGICALE ACTUELLE

Clichés personnels, CHNO des Quinze-Vingts (Paris)

Voici la technique chirurgicale moderne d'extraction extra-capsulaire du cristallin par phacoémulsification avec mise en place d'un implant de chambre postérieure dans le sac capsulaire telle qu'elle est pratiquée au CHNO des Quinze-Vingts (Paris).

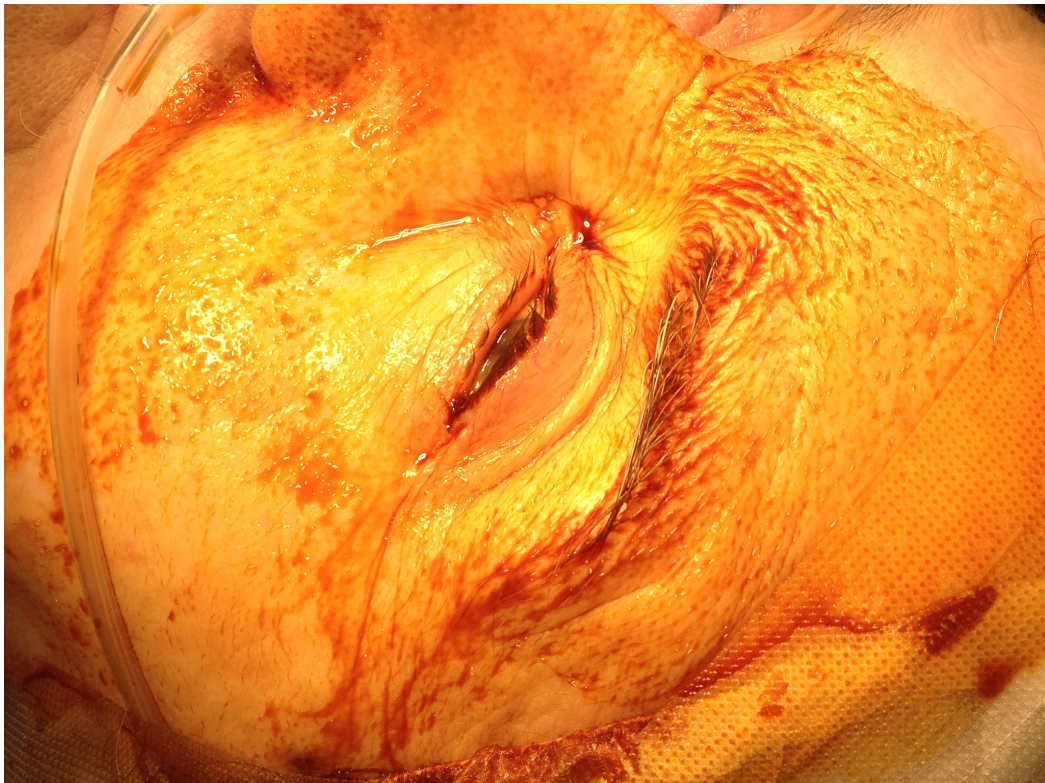
De nombreuses variantes inter-opérateurs existent bien sûr quant au site et à la taille de l'incision, aux instruments, machines de phacoémulsification et consommables utilisés, à la technique opératoire de phacoémulsification, et au type d'implant intraoculaire choisi, mais cela permet néanmoins de résumer les étapes principales de cette chirurgie effectuée sous anesthésie topique (chlorhydrate d'oxybuprocaine 1,6mg/0,4mL unidose dans notre centre).

Cette chirurgie de la cataracte se pratique désormais presque toujours en ambulatoire et l'hospitalisation est réservée aux patients fragiles ou aux cas compliqués.

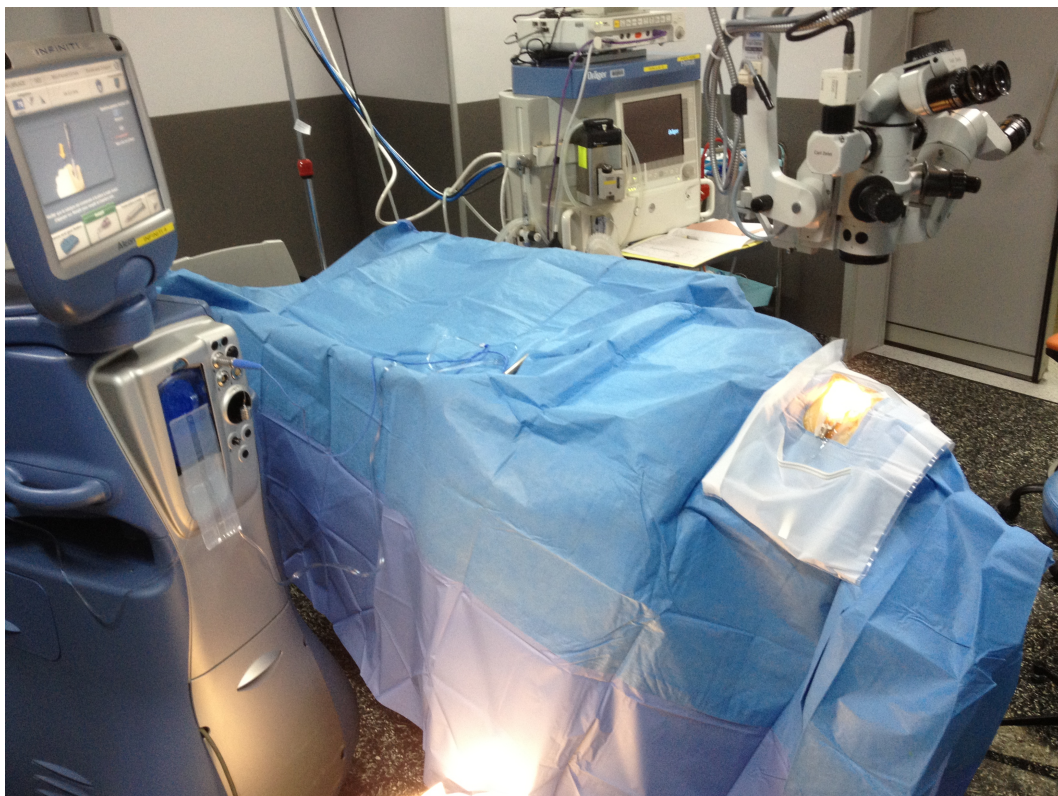
❖ Table opératoire



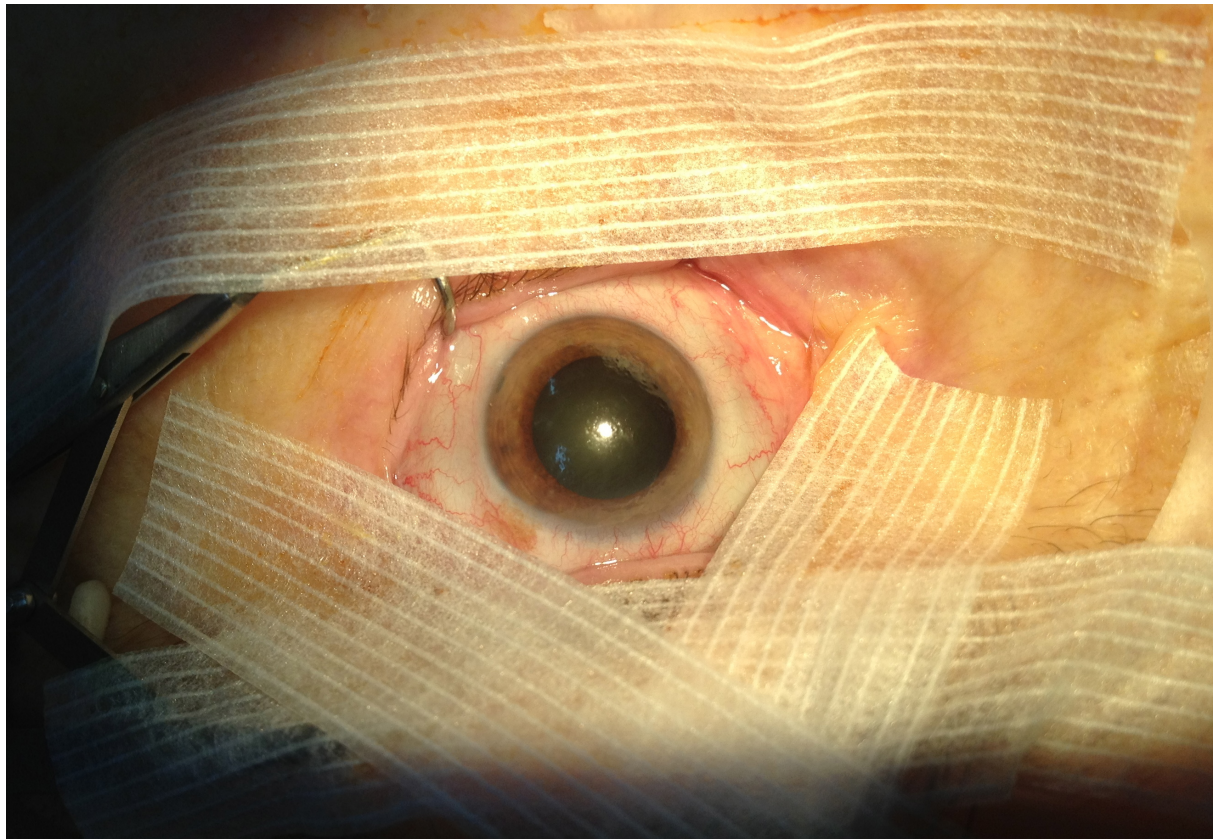
- ❖ Double badigeon à la povidone iodée 5%



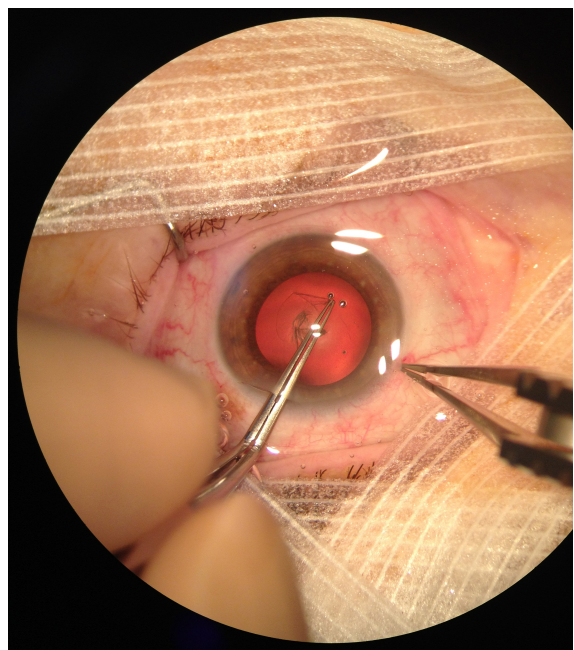
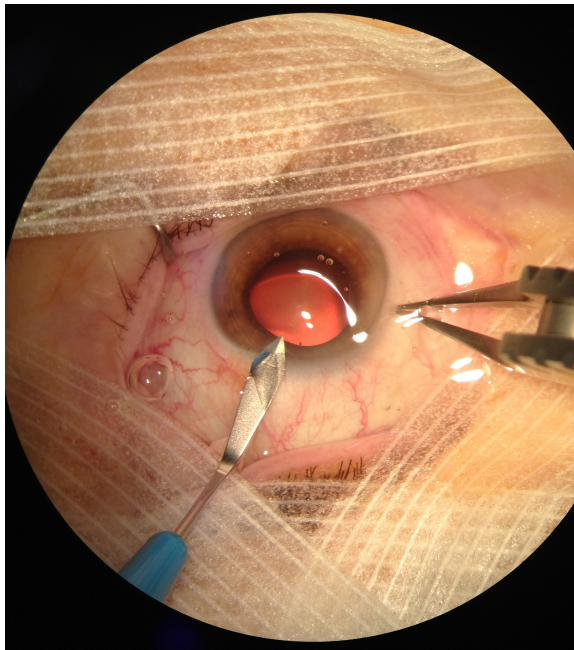
- ❖ Préparation du patient : champage stérile, mise en place du microscope opératoire avec poignées stériles, phacoémulsificateur testé et prêt à l'emploi (ici modèle Alcon Infinity®).



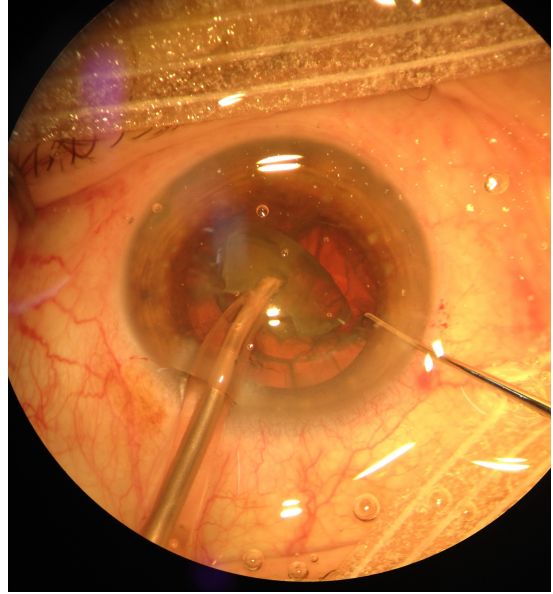
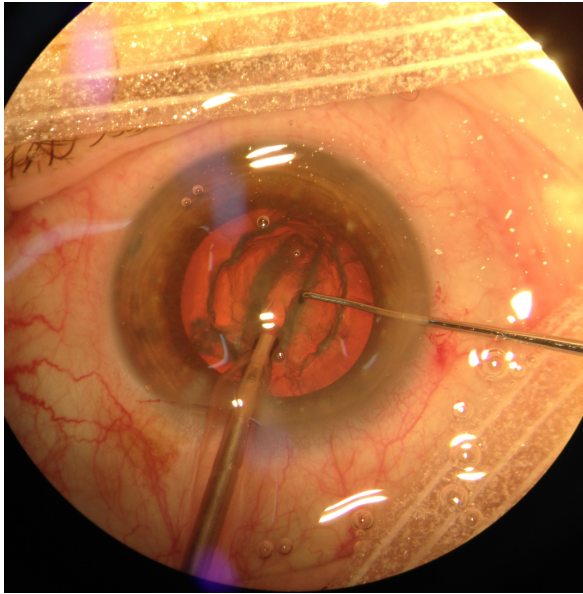
❖ Isolement des cils et blépharostat



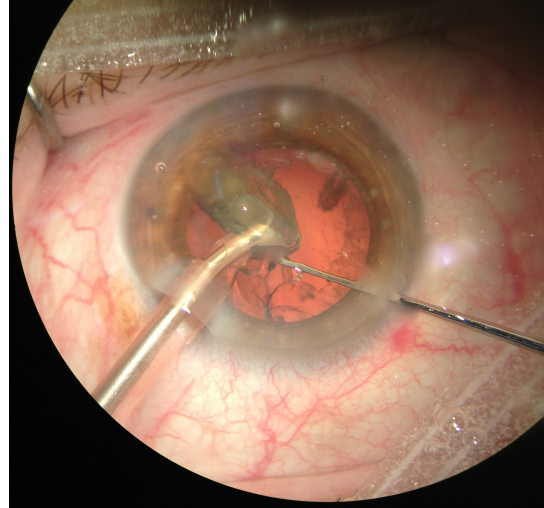
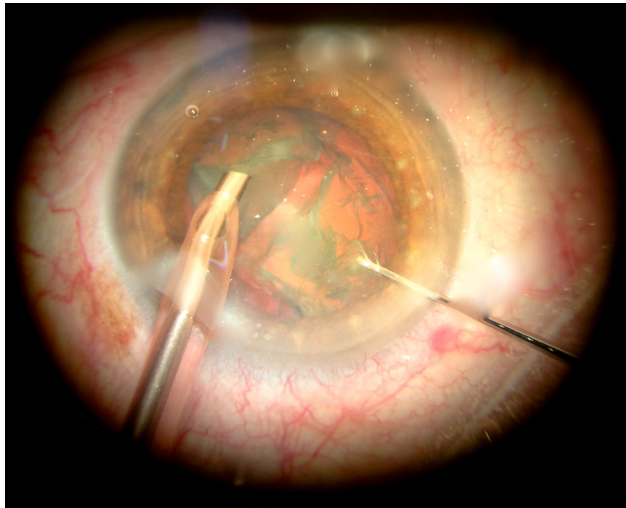
❖ Incision cornéenne principale au couteau 2,2 mm ; puis capsulorhexis antérieur à la pince sous visco-élastique



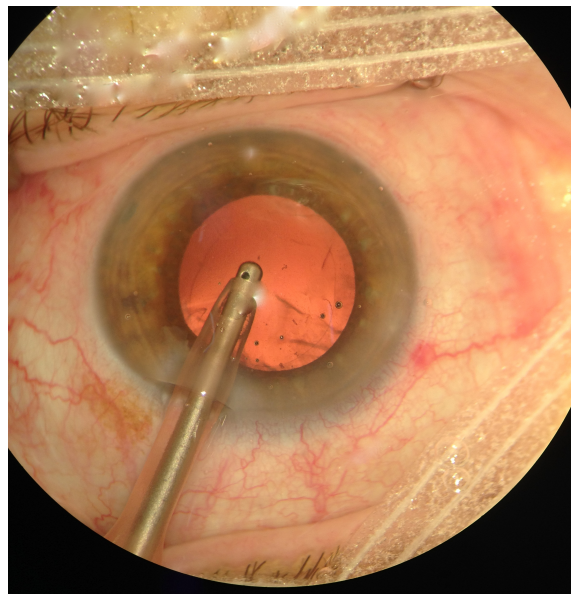
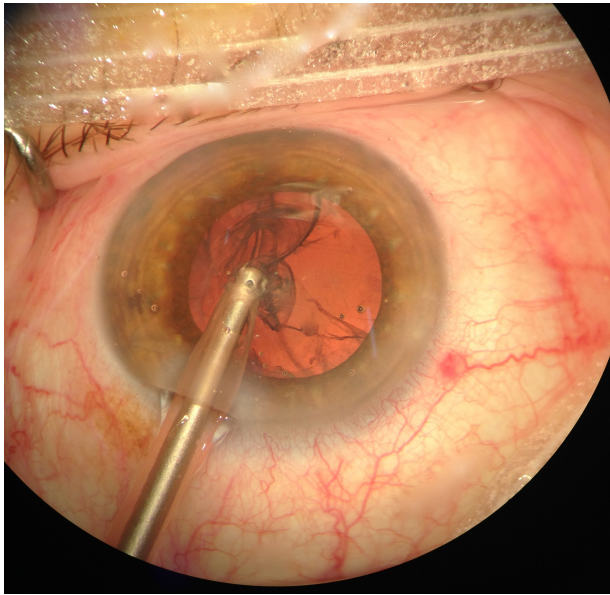
- ❖ Après hydrodissection, premier sillon intra-cristallinien avec la sonde de phacoémulsification, et 'cracking' à l'aide du crochet de Sinskey ; puis luxation et phacoémulsification du 1^{er} quartier



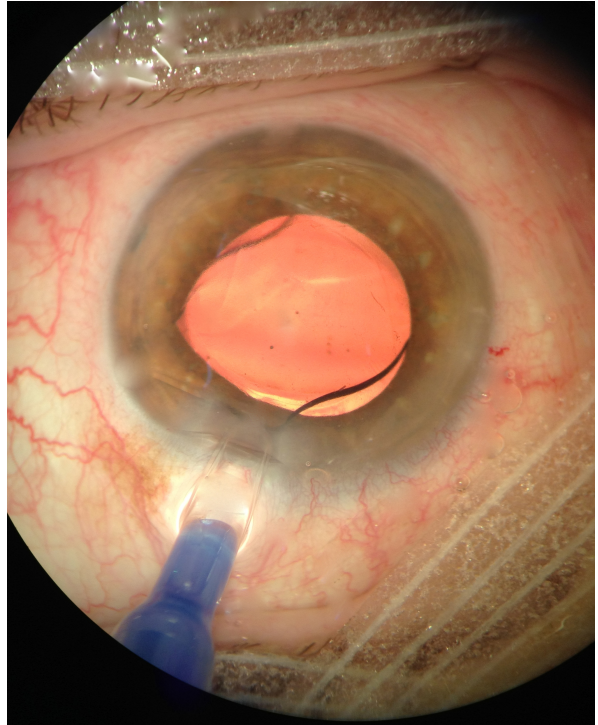
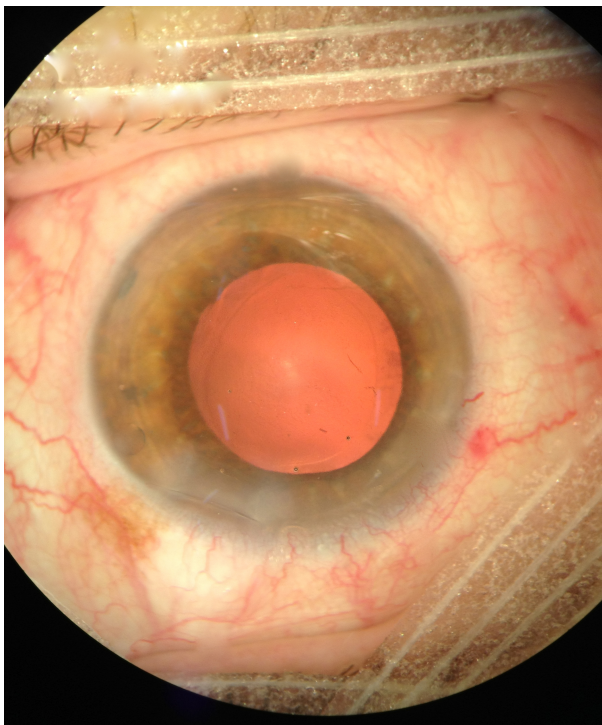
- ❖ Phacoémulsification : 'chop' de la 2^{ème} moitié du cristallin ; puis dernier quartier



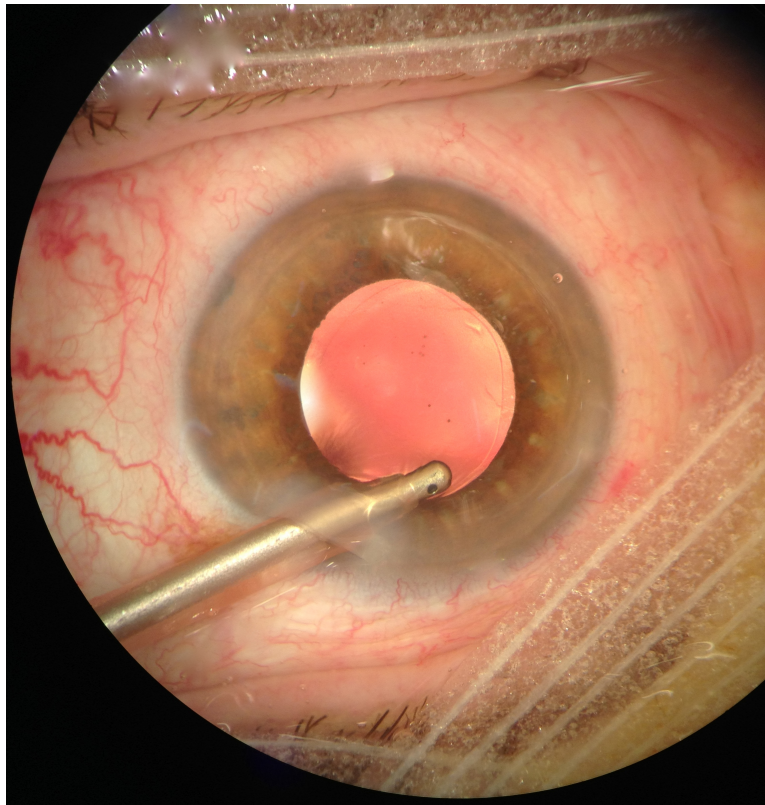
- ❖ Aspiration des masses à l'aide la canule d'irrigation-aspiration ; puis polissage capsulaire



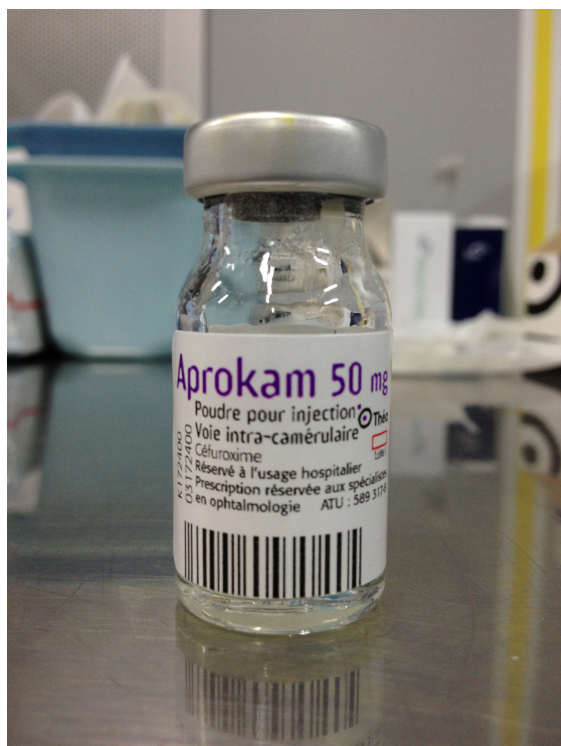
- ❖ Fin de l'extraction extra-capsulaire du cristallin ; injection de l'implant intra-oculaire (ici implant hydrophile Zeiss Asphina 509M®) dans le sac capsulaire rempli de substance viscoélastique



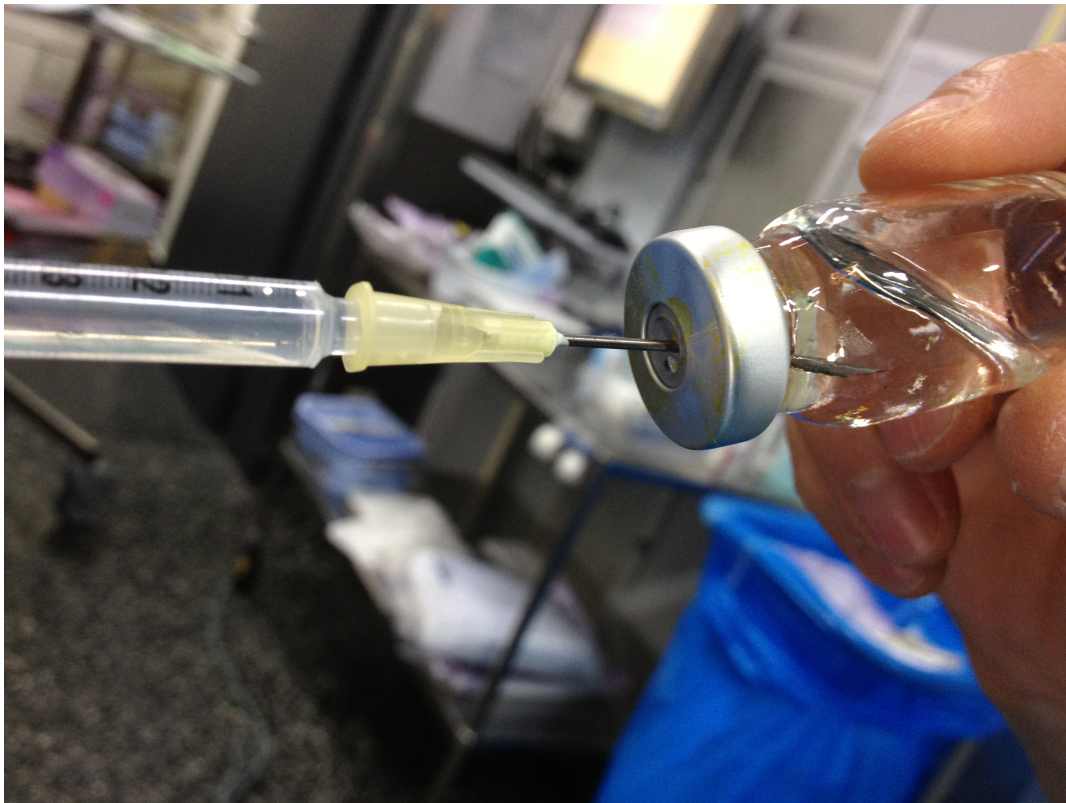
- ❖ Lavage du viscoélastique : implant en place dans le sac capsulaire



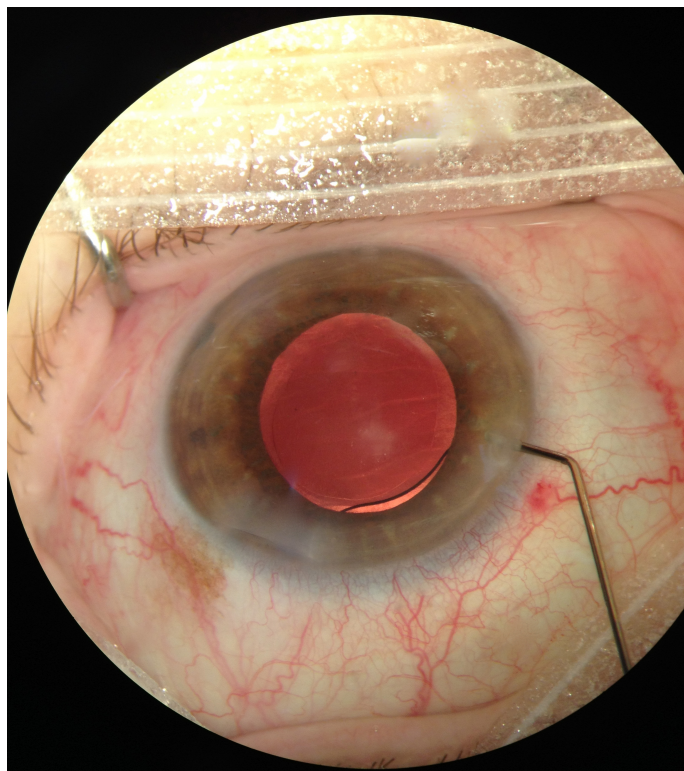
- ❖ Préparation de l'injection de la céfuroxime 1mg/0,1mL : flacon d'Aprokam® reconstitué (injection de 5 mL de sérum physiologique 0,9% injectable au préalable), seringue à insuline de 1mL, pompeuse, canule de Rycroft pour injection



- ❖ Prélèvement de la céfuroxime dans le flacon à l'aide de la pompeuse



- ❖ Purge de la seringue pour obtenir 1mg/0,1mL de céfuroxime ; puis injection lente intracaméculaire à l'aide de la canule de Rycroft, en fin de chirurgie après hydrosuture des berges cornéennes et vérification de l'étanchéité des incisions



I.C – 3°) TRAITEMENT ET SUIVI POSTOPERATOIRE

- Selon les équipes, le patient est revu en consultation postopératoire le jour de l'intervention, le lendemain de celle-ci, ou dans la semaine suivante afin de dépister d'éventuelles complications. On contrôle la récupération visuelle progressive du patient, la position de l'implant intraoculaire, l'étanchéité des incisions, l'absence de réaction inflammatoire suspecte, la pression intraoculaire et le fond d'œil. Un contrôle final à un mois postopératoire permet l'adaptation de verres correcteurs quand elle est nécessaire.

- Le traitement postopératoire topique diffère aussi selon les équipes mais une antibioprophylaxie sous forme de collyre antibiotique est recommandée jusqu'à étanchéité des incisions par l'AFSSAPS dans son rapport de mai 2011. Celle-ci est justifiée par la concomitance d'une incision perforante et d'un traitement corticoïde postopératoire, afin de réduire la charge bactérienne de la surface oculaire et d'éviter une infection résultant de la contamination intraoculaire postopératoire [9]. Aucune spécialité n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres dans cette situation. Du fait de leur pouvoir sélectionnant plus important, la place des quinolones doit cependant être limitée. Selon les recommandations de l'Afssaps de 2004, les fluoroquinolones topiques sont ainsi réservées au traitement curatif des infections oculaires sévères de surface [10].

- Un traitement anti-inflammatoire topique par corticostéroïdes et/ou anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) est associé à l'antibioprophylaxie topique car il y a toujours un facteur inflammatoire dans l'œil après une intervention. L'inflammation se manifeste en particulier au niveau de l'iris et du corps ciliaire, qui sont les structures les plus vascularisées, et elle entraîne une iridocyclite. Il y aura également un facteur inflammatoire au niveau de l'incision cornéo-sclérale et dans les tissus adjacents à celle-ci.

Le traitement anti-inflammatoire est habituellement commencé le jour de l'intervention, voire 2 ou 3 jours avant pour les AINS, puis diminué progressivement sur une période de 3 à 4 semaines [11].

Les corticostéroïdes peuvent être administrés sous forme de collyre, de pommade, voire par voie générale chez des patients à risque de réaction inflammatoire postopératoire majeure (antécédent d'uvéïte, enfants...). Il existe plusieurs préparations de corticostéroïdes, de pouvoir anti-inflammatoire différent : l'hydrocortisone (la plus faible), la prednisolone, la bêtaméthasone et la dexaméthasone (la plus efficace). Les corticostéroïdes sont à risque d'entraîner une élévation de la pression intraoculaire, parfois importante.

Les AINS sont également largement utilisés, sans spécialité supérieure aux autres. Selon une revue de la littérature [12] et une méta-analyse [13], il semble qu'une prévention médicale des œdèmes maculaires cystoïdes secondaires à la chirurgie de la cataracte soit possible par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

I.C - 4°) COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES ET OEDEME MACULAIRE

• Les **complications postopératoires de la chirurgie de cataracte par phacoémulsification** sont globalement rares et bien connues [14] :

- l'endophtalmie, complication la plus rare mais la plus grave mettant en jeu le pronostic fonctionnel ;
- l'opacification secondaire de la capsule postérieure, si fréquente (>25%) et bénigne que l'Agency for Health Care Policy and Research américaine (AHCPR) tend à la considérer comme un événement normal de l'histoire naturelle des cataractes opérées plutôt que comme une complication, aisément traitée par capsulotomie au laser Yag ;
- le décollement de rétine, dans environ 1% des cas, complication dont la gravité varie en fonction de son extension et de sa localisation, et nécessitant un traitement chirurgical ; le risque de perte de vision est potentiellement important en cas d'extension à la macula ;
- l'œdème de cornée ou kératite bulleuse (<1%), qui peut être localisé au niveau de l'incision principale ou plus diffus, en lien avec la quantité d'ultrasons délivrés lors de la phacoémulsification ; en cas de lésion de l'endothélium, il peut être irréversible, et imposer dans les cas extrêmes une greffe de cornée ;
- l'hypertonie oculaire postopératoire transitoire, avec risque d'aggravation de glaucome ;
- le syndrome toxique du segment antérieur (TASS), dû à l'introduction dans le segment antérieur de substances non infectieuses ;
- l'uvéite phacoantigénique, en cas de persistance d'un fragment cristallinien ;
- l'œdème maculaire cystoïde clinique, dans le cadre d'une maculopathie diabétique ou idiopathique en cas de syndrome d'Irvine Gass.

• L'**œdème maculaire cystoïde clinique idiopathique ou syndrome d'Irvine Gass**, est la cause la plus fréquente de baisse d'acuité visuelle non prévisible dans les suites de chirurgie de cataracte. Sa fréquence est en moyenne de 2,3%, variant de 0% à 8,6% selon les études, en l'absence de comorbidité [15,16].

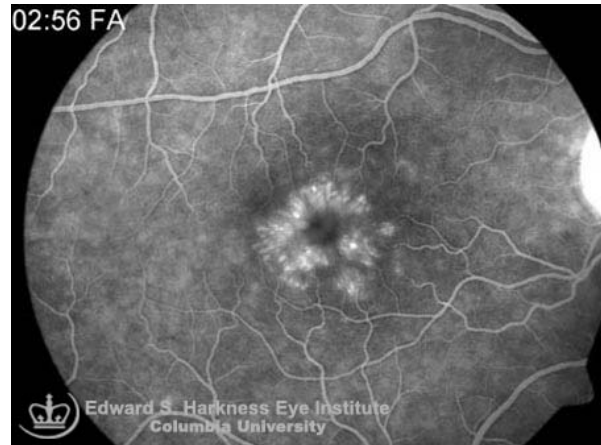
Nous excluons ici les cas associés au diabète, pour qui la fréquence d'œdème maculaire cystoïde par décompensation ou majoration de maculopathie diabétique peut atteindre 25 % [14,17].

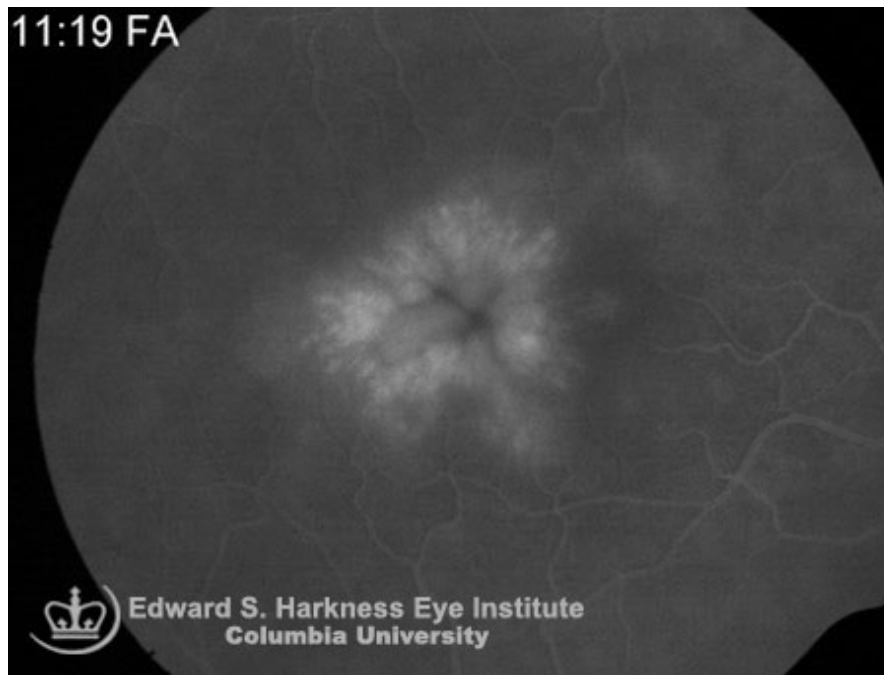
Cet œdème maculaire cystoïde est le plus souvent infraclinique et mis en évidence à l'OCT ou à l'angiographie à la fluorescéine. Notons que la présence d'œdème maculaire cystoïde infraclinique retrouvé à l'angiographie à la fluorescéine entre 4 et 8 semaines postopératoires peut atteindre jusqu'à la moitié des patients opérés (diabétiques inclus).



Rétinographie couleur de l'œil droit : œdème maculaire de syndrome d'Irvine Gass
Columbia University - www.dro.hs.columbia.edu

A l'angiographie à la fluorescéine on retrouve des télangiectasies rétinienne, une dilatation capillaire et une diffusion périfovéale de fluorescéine sur les clichés précoces traduisant la rupture des barrières hémato-rétiniennes. Sur les clichés plus tardifs, on observe un remplissage hyperfluorescent « en pétale » de logettes cystoïdes périfovéales. Une hyperfluorescence papillaire est fréquemment présente, permettant d'exclure certains diagnostics différentiels. L'angiographie reste le gold standard pour le diagnostic de syndrome d'Irvine Gass car elle permet d'exclure d'autres causes d'œdème maculaire dus à une maculopathie diabétique ou à une occlusion veineuse rétinienne par exemple, mais l'OCT est préféré pour le suivi de l'œdème maculaire.

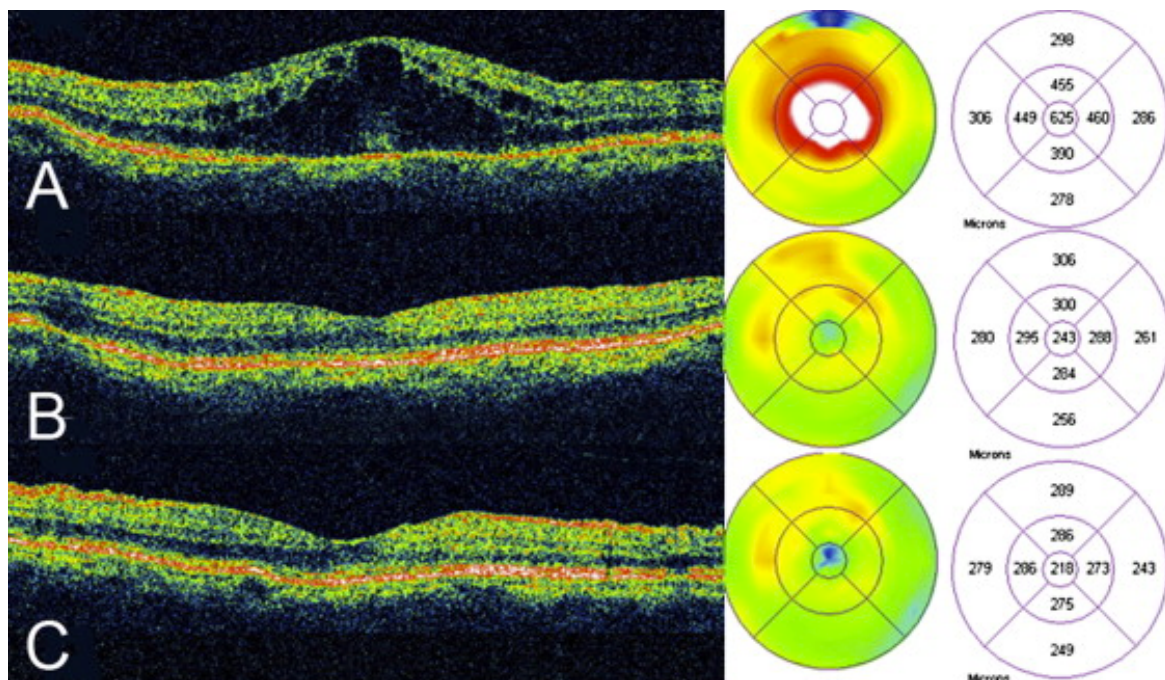




Clichés d'angiographie à la fluorescéine de l'œil droit aux temps veineux, veineux tardif et tardif : syndrome d'Irvine Gass

Columbia University - www.dro.hs.columbia.edu

En OCT, on retrouve un épaissement rétinien avec perte de la dépression fovéolaire et les logettes cystiques hyporéfléctives intrarétiniennes au niveau maculaire.



Coupes maculaires en OCT et cartes d'épaisseur maculaire (1mm, 3mm, 6mm) : évolution d'un syndrome d'Irvine Gass traité par injection intravitréenne d'anti-VEGF. Haut : avant l'IVT. Milieu : 1 mois post-IVT. Bas : 3 mois post-IVT [18]

La physiopathologie du syndrome d'Irvine Gass est multifactorielle. La cause principale suggérée est une libération de médiateurs pro-inflammatoires dans l'humeur aqueuse et le vitré après le geste chirurgical. L'inflammation secondaire provoque alors une rupture de la barrière hémato-aqueuse (au niveau des capillaires iriens et du corps ciliaire) et hémato-rétinienne interne (au niveau de l'endothélium des capillaires de la circulation rétinienne), engendrant une hyperperméabilité vasculaire [19]. Des accumulations d'éosinophiles issus de ces exsudats dans la plexiforme externe et dans les couches internes de la rétine créent alors des espaces cystiques fusionnant pour former des poches de liquide dans la rétine.

Le délai de survenue typique du syndrome d'Irvine Gass clinique est de trois à six semaines postopératoires. Les facteurs favorisant sont les complications peropératoires (issue de vitré, plaie de l'iris), une traction de vitré présent au niveau de l'incision, une membrane épirétinienne préexistante, et bien sûr l'existence d'une rétinopathie diabétique.

Dans les cas sans facteur favorisant, la régression spontanée a lieu typiquement en quelques semaines avec un délai variant de 3 à 12 mois [20], même si un traitement topique par anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou corticostéroïde est le plus souvent prescrit [21]. D'autres traitements ont été utilisés, tels la prescription d'acétazolamide par voie systémique, l'administration par voie générale d'AINS ou de corticostéroïdes, les injections sous-ténoniennes de corticostéroïdes ou les injections intravitréennes d'anti-VEGF. En cas de facteur favorisant, le traitement de celui-ci est bien évidemment nécessaire. Plus rarement, certaines formes chroniques et réfractaires au traitement médical sont parfois améliorées par une vitrectomie.

Comme énoncé précédemment, selon une revue de la littérature [12] et une méta-analyse [13], il semble qu'une prévention médicale des œdèmes maculaires cystoïdes soit possible par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'indométacine topique largement utilisée en pratique courante.

• **Qu'en est-il du retentissement maculaire de la chirurgie de cataracte non compliquée par phacoémulsification, SANS injection intracaméculaire de céfuroxime ?**

- Biro *et al.* ont montré qu'il n'y a pas d'œdème maculaire précoce, dès le lendemain de l'intervention chirurgicale. Il a comparé prospectivement l'épaisseur maculaire moyenne dans la région des 3 mm et 6 mm centraux mesurée à l'OCT time domain Stratus™ en préopératoire à celle de J1, J7, J30 et J60 postopératoire chez 71 patients. Il n'a pas retrouvé de différence significative d'épaisseur maculaire au

lendemain de l'intervention chirurgicale. Cependant l'épaisseur maculaire était significativement augmentée à tous les autres contrôles postopératoires plus tardifs, avec un pic à J30. Il a prolongé l'étude jusqu'à 6 mois chez un sous-groupe de patients et retrouvé une normalisation de l'épaisseur maculaire [22].

- Sur une cohorte de 33 patients, Von Jagow a lui mis en évidence une augmentation d'épaisseur maculaire centrale mesurée à l'OCT Stratus™ dès J1 postopératoire. Il a lui aussi retrouvé une augmentation d'épaisseur maculaire significative à l'OCT à J45 en considérant l'épaisseur centrofovéolaire minimale, et à J7 et J45 en considérant l'épaisseur moyenne dans les 1 mm centraux, par rapport à la mesure préopératoire du même œil et à la mesure de l'œil controlatéral servant de contrôle. Aucun œdème maculaire cystoïde clinique n'a été retrouvé. Aucune corrélation entre l'épaisseur rétinienne et l'acuité visuelle n'a été mise en évidence, ni avec les paramètres biométriques (longueur axiale oculaire, profondeur de chambre antérieure) ou les paramètres chirurgicaux donnés par le phacoémulsificateur (durée d'ultrasons et énergie délivrée) [23]. Ces résultats sont en partie concordants avec ceux de Vukicevic qui a récemment étudié la prévalence d'œdème maculaire cystoïde postopératoire et l'évolution de l'épaisseur fovéale et maculaire en OCT Stratus™ chez 80 patients. Il retrouvait une augmentation d'épaisseur moyenne de 7%, significative dès J7, avec un pic à 1 mois et un retour à la normale à 6 mois de l'épaisseur maculaire. Il retrouvait par ailleurs une prévalence de 5% d'œdème maculaire cystoïde tomographique sur les yeux étudiés, ce qui semble élevé par rapport aux résultats des autres études publiées [24].

- Une étude prospective française de Tiberghien *et al.* sur 37 patients retrouvait également cette augmentation d'épaisseur maculaire infraclinique à l'OCT Stratus™ à J7 et J30, dans les trois régions maculaires étudiées (1 mm centraux, maculaire central de 1 à 3 mm centraux, paracentral de 3 à 6 mm centraux), sans découverte de cas d'œdème maculaire cystoïde. Aucune corrélation n'avait par ailleurs été retrouvée entre l'épaississement maculaire et certains paramètres biomécaniques (variation d'épaisseur cornéenne), ou lié à la phacoémulsification (énergie délivrée d'ultrasons) [25].

En résumé, après une chirurgie de cataracte non compliquée par phacoémulsification avec implantation dans le sac capsulaire et sans antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire, plusieurs auteurs retrouvent une augmentation significative d'épaisseur maculaire mesurée à l'OCT en postopératoire moyen et tardif (du 7^e jour au 2^e mois postopératoire), non corrélée aux paramètres biomécaniques de l'intervention, avec une normalisation à 6 mois. Toutefois des discordances existent quant à une augmentation d'épaisseur dès J1 postopératoire. Cette augmentation d'épaisseur maculaire postopératoire détectée à l'OCT est infraclinique, sans répercussion notable sur l'acuité visuelle.

I.D ENDOPHTALMIE

I.D - 1°) DESCRIPTION CLINIQUE

L'endophtalmie est une réponse inflammatoire des tissus internes de l'œil à une invasion oculaire bactérienne, fongique ou parasitaire.

Le mode de contamination du compartiment intraoculaire peut être :

- soit exogène, compliquant une chirurgie intraoculaire réglée, un abcès cornéen ou un traumatisme oculaire perforant ;
- soit endogène par dissémination hémato-gène (bactériémie, fongémie) à partir d'un foyer infectieux extraoculaire, donc distant.

Dans cette thèse, nous nous intéressons à l'**endophtalmie exogène bactérienne postopératoire**. Celle-ci, de diagnostic aisé, survient dans la plupart des cas sur un mode **aigu** et bruyant en postopératoire immédiat. Etant donné la fréquence de la chirurgie de la cataracte, c'est dans ce contexte que se rencontre le plus souvent l'endophtalmie en tant que complication post-opératoire. L'antibioprophylaxie en chirurgie de cataracte cible la prévention de cette complication infectieuse.

Le premier diagnostic à évoquer devant une inflammation oculaire dans les suites précoces d'une chirurgie ou d'une injection intraoculaire est celui d'une endophtalmie aiguë, compte tenu de l'attitude diagnostique et thérapeutique urgente à mettre en œuvre, et du pronostic sombre qui y est associé.

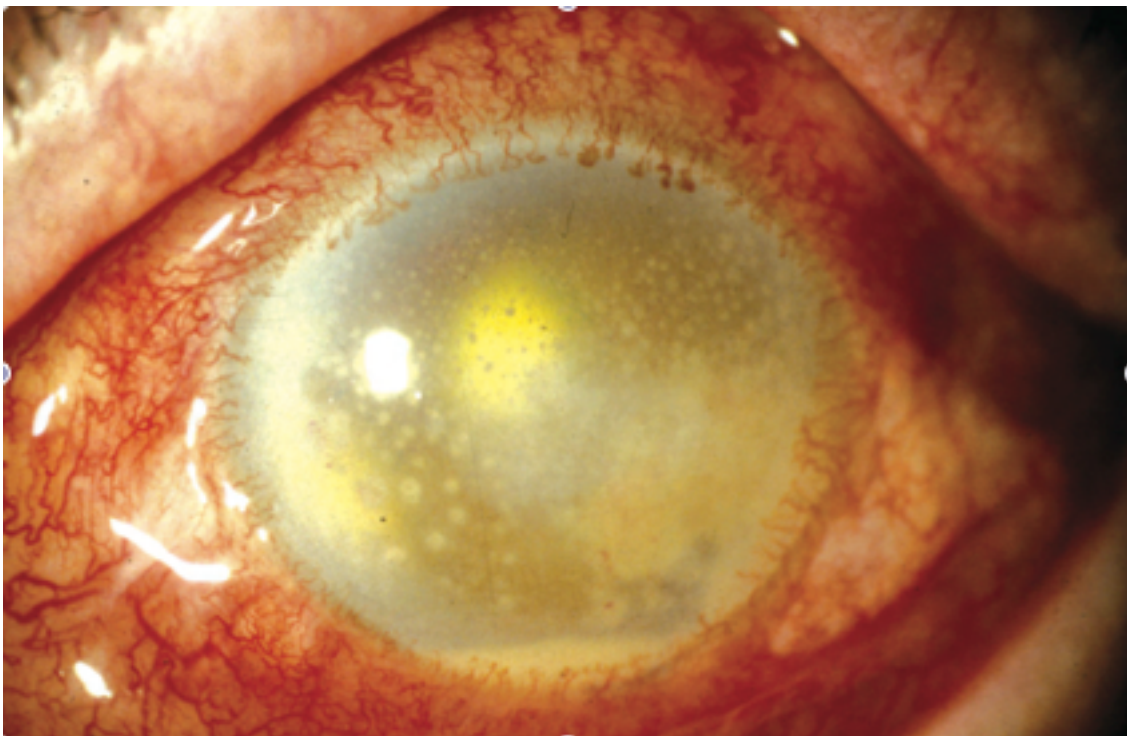
La frontière la plus communément admise entre endophtalmie aiguë et chronique est de six semaines post-opératoire, même si ce délai n'est pas a stricto sensu consensuel. L'endophtalmie sera donc dite aiguë si elle survient dans les six semaines faisant suite à l'intervention, elle sera dite chronique au-delà.

Les autres diagnostics possibles sont une inflammation postopératoire due à l'absence de traitement anti-inflammatoire postopératoire, à la persistance d'une masse ou d'un fragment de noyau cristallinien (uvéite phacoantigénique), à des microtraumatismes répétés de l'implant intraoculaire (syndrome uvéite-glaucome hyphéma, rare de nos jours) [26], ou encore un syndrome toxique du segment antérieur, ou TASS (Toxic Anterior Segment Syndrome), dû à l'introduction dans le segment antérieur de substances non infectieuses à l'origine d'effets toxiques [27].

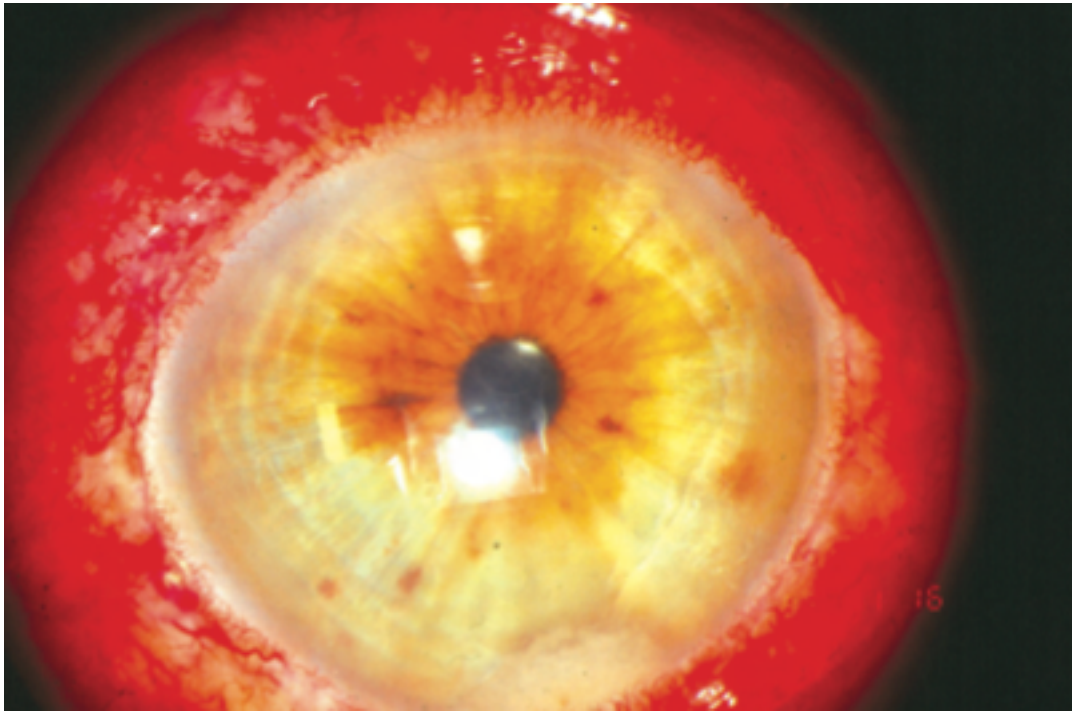
Cette inflammation postopératoire secondaire à l'introduction d'un micro-organisme dans l'œil par l'incision cornéenne durant l'intervention chirurgicale ou dans les heures ou jours qui suivent celle-ci, est dans la quasi-totalité des cas due à une bactérie.

Il existe toutefois des formes d'endophtalmie aiguë retardée avec un tableau clinique bruyant mais plusieurs semaines (au-delà de 6 semaines donc) ou années après la chirurgie, ou d'endophtalmie chronique, de diagnostic plus difficile et dont les germes retrouvés sont différents de ceux de l'endophtalmie aiguë postopératoire [28]. Les bactéries concernées sont décrites dans le chapitre ci-après (cf. I.D – 2°).

L'endophtalmie aiguë se caractérise par une inflammation des segments antérieur et postérieur. Elle a lieu classiquement dans les six semaines suivant l'intervention chirurgicale, le plus souvent dès les premiers jours postopératoires (4^e ou 5^e jour postopératoire) dans les formées sévères dues à des germes virulents.



Endophtalmie aiguë à *Staphylococcus Aureus*
(photo de Uwe Pleyer, ESCRS 2011)



Endophtalmie aiguë à *Streptococcus Mitis*
(photo de Suleyman Kanak, ESCRS 2011)

Dans l'Endophtalmitis Vitrectomy Study (EVS), la principale étude sur le sujet, les symptômes les plus souvent retrouvés étaient une baisse d'acuité visuelle (chez 94% des patients), une rougeur oculaire (82%) et une douleur oculaire (74%). La baisse d'acuité visuelle secondaire apparaît souvent après une première période d'amélioration post-chirurgie de cataracte.

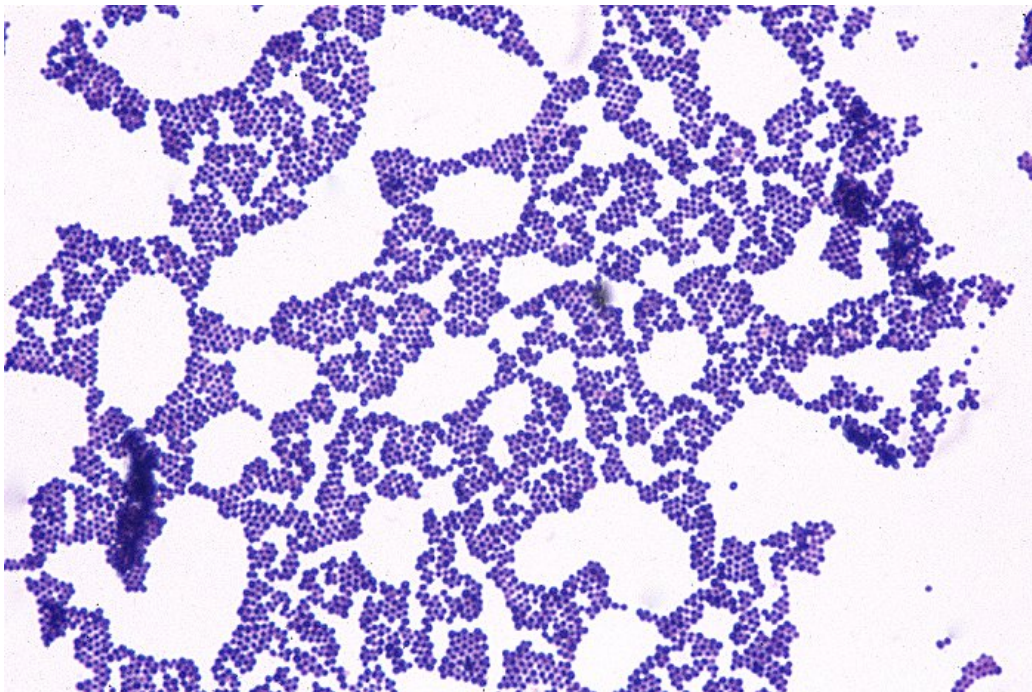
Cliniquement, l'examen peut retrouver une hyperhémie conjonctivale avec cercle péri-kératique et chémosis, pouvant être associée à un épiphora, des sécrétions purulentes, un œdème palpébral, un œdème cornéen opaque. Un Tyndall cellulaire de chambre antérieure supérieur à celui attendu après une chirurgie de cataracte non compliquée est fréquemment retrouvé, avec possibilité de fibrine, de membrane cyclitique ou fréquemment d'hypopion (retrouvé chez 86% des patients dans l'EVS). Un dépôt de cellules sur ou en arrière de l'implant est possible, ainsi qu'une augmentation de la pression intraoculaire (> 25 mmHg).

Quand il est examinable le segment postérieur est le plus souvent le siège d'une hyalite intense pouvant empêcher l'examen de la rétine : chez 79% des patients de l'EVS, aucun vaisseau rétinien n'était discernable en ophtalmoscopie indirecte, et le reflet pupillaire rouge n'était présent que chez 32% de ceux-ci. Si la rétine est visible, on peut retrouver des hémorragies rétinienne diffuses et des périphlébites rétinienne. En l'absence de prise en charge rapide thérapeutique, l'évolution peut aller jusqu'à une fonte purulente de l'œil par nécrose diffuse [29].

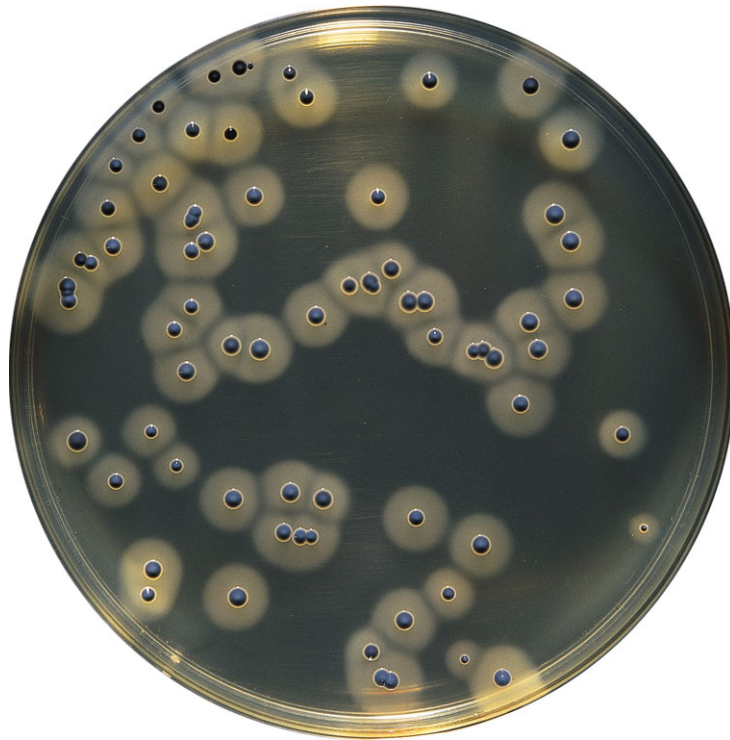
**I.D – 2°) ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, PATHOGENIQUES,
THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES DE L'ENDOPHTALMIE
AIGUË POSTOPERATOIRE**

Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (EVS), 1995

- La fréquence de l'endophtalmie aiguë après chirurgie de cataracte n'a cessé de diminuer ces dernières années pour atteindre une incidence variant de 0,21% à 0,38% en France [30,31,32] et aux Etats-Unis [33].
- Le diagnostic de certitude d'endophtalmie aiguë postopératoire repose sur la mise en évidence d'un agent infectieux, **bactérien** le plus souvent, dans les prélèvements intraoculaires (ponction d'humeur aqueuse en chambre antérieure, prélèvement de vitré). Les bactéries les plus souvent retrouvées sont les **cocci à Gram positif**, parmi lesquels les **staphylocoques** sont les plus fréquents (staphylocoques à coagulase négative et staphylocoques dorés).



Staphylococcus aureus, coloration de Gram
www.bacterioweb.univ-fcomte.fr



Staphylococcus aureus, culture sur gélose de Baird-Parker
www.solabia.fr

En comparant les résultats d'épidémiologie de plusieurs études s'intéressant à l'endophtalmie post chirurgie de cataracte, incluant les formes aiguës et les formes retardées, on retrouve les germes suivants par ordre de fréquence [34] :

- **33% à 77%** de **staphylocoques blancs** (staphylocoques à coagulase négative, comme *Staphylococcus epidermidis*)
- **10% à 21%** de **staphylocoques dorés** (*Staphylococcus aureus*)
- **9% à 19%** de **streptocoques** comprenant les streptocoques β -hémolytiques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*), le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), et les streptocoques alpha-hémolytiques oraux (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*)
- **6% à 22%** de **bacilles à Gram négatif** (BGN) comprenant *Haemophilus influenzae*, et rarement *Pseudomonas aeruginosa*
- **jusqu'à 8%** de **champignons** (*Candida* sp., *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp.)

Pour être plus précis, si l'on ne s'intéresse qu'aux formes aiguës d'endophtalmie post chirurgie de cataracte, les pathogènes les plus fréquents sont :

- les **staphylocoques** : *S. Aureus*, et autres staphylocoques (à coagulase négative : *Staphylococcus epidermidis*...).
Compte-tenu du caractère nosocomial de l'infection, certaines souches identifiées sont résistantes à la méticilline, et donc à toutes les autres β -lactamines (à l'exception de nouvelles céphalosporines en cours d'étude à ce jour).
- les **streptocoques** : streptocoques β -hémolytiques du groupe A, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*.
A noter qu'il existe des cas rapportés d'endophtalmie aiguë post-opératoire à *Enterococcus faecalis*, anciennement classé parmi les streptocoques du groupe D.
- les **bacilles à Gram négatif** : *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans les formes d'endophtalmie retardée ou chronique les germes retrouvés sont les staphylocoques à coagulase négative (*Staphylococcus epidermidis*) mais aussi *Propionibacterium acnes* (bactérie anaérobie à Gram positif), les corynébactéries (bacilles à Gram positif) et les champignons [35].

• L'origine la plus probable des agents infectieux est la paupière du patient (cils et base des cils) et la flore conjonctivale, avec une pénétration intraoculaire en peropératoire et/ou postopératoire. Une infection oculaire active ou une colonisation chronique comme une blépharite, une conjonctivite, une infection ou une obstruction des voies lacrymales sont donc des facteurs de risque préopératoires. Une étude a montré que 29% des cultures d'humeur aqueuse prélevée durant une chirurgie de cataracte, non compliquée d'endophtalmie, revenaient positives [36]. Comme l'incidence de l'endophtalmie est nettement inférieure au pourcentage de positivité des cultures d'humeur aqueuse, des auteurs ont évoqué d'autres facteurs influant en dehors de la simple présence de la bactérie dans l'œil, et notamment une activation trop importante des mécanismes intrinsèques de défense oculaire (clairance des micro-organismes par le flux aqueux externe, activation du complément, phagocytose) [37].

• L'endophtalmie aiguë est une urgence fonctionnelle ophtalmologique nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique immédiate.

Le traitement initial est médical et repose sur une bi-antibiothérapie locale par injection intravitréenne empirique à large spectre active sur les bactéries à Gram positif incluant les staphylocoques résistants à la méticilline – glycopeptide type vancomycine à la dose de 1mg/0,1mL réputée bien tolérée – et sur les bactéries à

Gram négatif incluant le *Pseudomonas aeruginosa* – céphalosporine de 3^{ème} génération type ceftazidime à la dose de 2mg/0,1mL. L'usage de la céphalosporine de 3^{ème} génération présente l'avantage de ne pas exposer le patient au risque des complications rétinienues des aminoglycosides (infarctus maculaire).

Une bi-antibiothérapie systémique à large spectre est également recommandée. Selon l'ESCRS, la même association d'antibiotique (vancomycine - ceftazidime) doit être utilisée en 1^{ère} intention, afin de maintenir des concentrations intravitréennes d'antibiotiques sur une période plus longue. La limitation du gradient entre les différents compartiments diminuerait la diffusion des molécules vers le compartiment extraoculaire. En cas de contre-indication, il est possible d'associer en 2^{ème} intention une β -lactamine type carbapénème (imipénème-cilastine - Tienam®) par voie intraveineuse, à une fluoroquinolone (lévofloxacine - Tavanic®) par voie intraveineuse puis orale [38].

L'efficacité de l'antibiothérapie systémique reste un sujet à controverse. Pour les endophtalmies aiguës post-opératoires après chirurgie de cataracte, l' "Endophtalmis Vitrectomy Study" (EVS) n'a pas retrouvé de différence significative en terme d'acuité visuelle finale et d'éclaircissement des milieux intraoculaires avec ou sans administration d'antibiotique par voie systémique. Néanmoins, dans cette étude, les antibiotiques utilisés par voie systémique (association amikacine - ceftazidime) étaient différents de ceux injectés par voie intravitréenne (combinaison vancomycine - ceftazidime) [38,39,40].

Concernant le traitement chirurgical, la place de la vitrectomie initiale est discutée. L'EVS a montré que chez les patients avec endophtalmie aiguë post-chirurgie de cataracte avec une acuité visuelle initiale limitée à la perception lumineuse, la vitrectomie initiale permettait une meilleure récupération de l'acuité visuelle finale par rapport au groupe sans vitrectomie : trois fois plus de patients atteignaient une acuité supérieure ou égale à 5/10^e, deux fois plus une acuité de 2/10^e et la fréquence de perte visuelle sévère était diminuée de moitié [39].

- Le pronostic de l'endophtalmie aiguë post-opératoire est **sombre**. L'EVS retrouve que seuls 53,1% des patients avaient une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 5/10^e, 74,4% d'entre eux supérieure à 2/10^e, et 88,6% d'entre eux supérieure à 0,25/10^e.

Les facteurs de risque de baisse d'acuité visuelle finale retrouvés par l'EVS étaient une acuité visuelle initiale limitée à la perception lumineuse (facteur de risque le plus important), l'âge élevé, le diabète, un infiltrat cornéen, une rupture capsulaire postérieure, une pression intraoculaire inférieure à 5 mmHg ou supérieure à 25 mmHg, un réflexe photomoteur direct négatif, une rubéose irienne, une absence de reflet pupillaire.

Précisons qu'en l'absence de traitement le risque de nécrose oculaire est présent, avec nécessité d'énucléation chirurgicale.

I.D – 3°) ANTIBIOPROPHYLAXIES EN CHIRURGIE DE CATARACTE : **HISTORIQUE**

I.D – 3°) a - LA PROPHYLAXIE DE L'ENDOPHTALMIE

La lutte contre l'infection post-opératoire engage trois moyens : l'asepsie, l'antisepsie, l'antibioprophylaxie [41].

- 1- L'asepsie : ensemble des moyens permettant de diminuer la contamination par les germes de façon non spécifique, sans employer d'agents thérapeutiques.

Elle passe avant par un examen préopératoire soigneux, à la recherche de tous facteurs de risque infectieux. Cet examen commence par un interrogatoire concernant les pathologies générales puis un examen clinique de la région périoculaire, et un examen général, à la recherche d'un foyer infectieux et de facteurs de risques comme le port de lentille prolongée ou une prothèse sur l'œil adelphe. Le traitement de toute infection active ou chronique palpébrale ou conjonctivale est primordial en préopératoire.

Les locaux du bloc opératoire doivent être réservés, dans la mesure du possible, à l'ophtalmologie, et respecter les règles d'asepsie communes à toute chirurgie. Le microscope opératoire doit être emballé dans une housse stérile, ou doit être manipulé par des poignées stériles. Les cils doivent être isolés du site opératoire à l'aide d'un champ stérile. Par ailleurs les instruments et l'implant intraoculaire ne doivent pas toucher la surface oculaire qui est la principale source de contamination pendant la chirurgie de la cataracte.

- 2- L'antisepsie : utilisation de substances toxiques non spécifiques pour les micro-organismes.

La povidone iodée à 5% est l'antiseptique à large spectre le plus efficace et le plus largement utilisé pour la décontamination du site opératoire. La décontamination à la povidone iodée doit intéresser le revêtement cutané péri-oculaire ainsi que les culs de sac conjonctivaux. Un temps d'application minimum de cinq minutes doit être respecté dans la mesure du possible. En cas de contre-indication à la povidone iodée il est recommandé d'utiliser des antiseptiques comme la chlorhexidine ou l'hexamidine [42].

3- L'antibioprophylaxie : administration préventive d'antibiotiques dans une situation à risque d'infection.

L'antibioprophylaxie en chirurgie de cataracte vise à diminuer le taux d'endophtalmie aiguë postopératoire, majoritairement bactérienne et due aux cocci à Gram positif (*Staphylococcus* spp notamment).

A côté des **mesures préventives classiquement recommandées** d'asepsie et d'antisepsie, le débat sur l'antibioprophylaxie périopératoire a longtemps fait et fait encore débat chez certains opérateurs. Plusieurs formes d'antibioprophylaxie ont ainsi été essayées et étudiées, portant sur leur efficacité mais aussi leur tolérance : en topique préopératoire, dans le liquide d'infusion en peropératoire, par voie générale orale en préopératoire ou intraveineuse en peropératoire, en injection sous-conjonctivale à la fin de l'intervention, en intracaméculaire à la fin de l'intervention [43].

- **L'antibioprophylaxie topique** est efficace sur la diminution de la flore conjonctivale commensale (ofloxacine [44], acide fusidique [45], tobramycine) mais modifie cette dernière comme le montre l'étude de Bialasiewicz *et al.* avec la tobramycine et l'apparition de bactéries potentiellement résistantes chez 6 sur 115 patients auparavant négatifs (5,2%) et chez 22 patients sur 198 auparavant positifs (11%). Les auteurs estiment le taux moyen d'élimination de bactéries chez les patients préalablement positifs entre 77,5% et 89,8%, mais aussi le taux d'apparition de nouvelles espèces pathogènes entre 3,1% et 13,2% (intervalle de confiance 95%) [46].

Malgré son inefficacité sur le taux de contamination de l'humeur aqueuse en fin d'intervention de chirurgie de cataracte [47], de nombreuses études ont cherché à montrer son efficacité dans la prévention de l'endophtalmie post-chirurgie de cataracte. Depuis l'étude d'Allen *et al.* en 1974, mettant en évidence une diminution dans le groupe traité (0,62 infections/1000 patients) versus groupe non traité (7,50 infections/660 patients) mais avec de nombreux biais reconnus par les auteurs eux-mêmes [48], jusqu'à l'étude européenne de l'ESCRS prospective randomisée de 2007 [32], en passant par une autre étude portant sur 340 633 procédures dans 469 centres allemands qui montre une augmentation du nombre d'infections dans le groupe traité [49].

Ainsi, l'AFSSAPS conclut en mai 2011 [9] que dans l'état actuel des connaissances, compte tenu de la faible pénétration dans la chambre antérieure des antibiotiques topiques actuellement disponibles, l'antibioprophylaxie topique :

- ne peut agir qu'en réduisant la flore bactérienne de surface : elle diminue la contamination des culs-de-sacs mais ne les stérilise pas ;
- ne permet pas de supprimer complètement le risque de contamination de la chambre antérieure ;
- ne permet pas de stériliser la chambre antérieure ;
- ne diminue pas significativement l'incidence de l'endophtalmie postopératoire.

Dans l'avenir, des molécules à bonne pénétration intracaméculaire seront peut-être efficaces.

- Concernant l'**antibioprophylaxie par voie sous-conjonctivale**, les premières études remontent aux années 1970 et concernaient alors la pénicilline G dont plus de 90% des souches de staphylocoques sont de nos jours résistantes. Ainsi Chalkeley *et al.* montrent une incidence similaire chez les patients traités par pénicilline et streptomycine (classe des aminosides) sous-conjonctivale (incidence 0,35%, n=571) que chez les patients non traités (incidence 0,71%, n=281). On note toutefois que le délai d'apparition de l'endophtalmie est significativement plus long chez les patients traités (10-12 jours, versus 1-3 jours) [50].

D'autres classes d'antibiotiques ont été essayées ou associées : gentamicine essentiellement (aminosides), chloramphénicol (phénicolé avec une toxicité potentielle hématologique, interdit en France depuis 1994), céfazoline (β -lactamine, céphalosporine de 1^{ère} génération).

Concernant les aminosides, l'étude rétrospective publiée en 2000 par Colleaux *et al.* montrait à cet effet une diminution significative du nombre d'endophtalmies chez les patients traités par antibiotiques sous-conjonctivaux (gentamicine ou gentamicine/céfazoline) : 1 cas d'endophtalmie chez 8 856 patients traités contre 9 cas chez 5 030 patients non traités ($p=0,009$) [51], mais l'injection sous-conjonctivale n'est pas dénuée de risques. Outre les hémorragies sous-conjonctivales bénignes, des cas d'atteinte toxique de la cornée ou de la macula ont été rapportés après injection sous-conjonctivale d'aminosides [52].

- L'utilisation d'antibiotique à visée prophylactique **dans le liquide d'irrigation lors de la chirurgie de cataracte** est une pratique répandue dans divers pays comme le relèvent diverses enquêtes d'information par envoi de questionnaire : environ 60% des chirurgiens de la cataracte ayant répondu en Allemagne [53], 35% aux Etats-Unis [54], 16% en Nouvelle-Zélande [55], 8,5% en Angleterre [56] et 8% en Australie [57] l'utilisent en prophylaxie de l'endophtalmie. Ces études permettent une comparaison entre pays mais ne donnent cependant pas de valeur précise car seuls une moyenne d'environ 65% de chirurgiens y répondent [58]. Les deux antibiotiques utilisés sont la vancomycine (glycopeptide) et la gentamicine (aminoside).

Plusieurs études ont suggéré l'effet bénéfique protecteur de cette forme d'antibioprophylaxie, mais une diminution de l'incidence de l'endophtalmie n'a été retrouvée dans aucune étude prospective bien conduite sur le sujet. Les informations proviennent soit d'études rétrospectives, soit d'études sans groupe contrôle face à l'antibiotique [59].

D'un point de vue pharmacocinétique, le début de l'effet bactéricide de la vancomycine *in vitro* est observé à partir de trois heures, pour une pleine efficacité au bout de 24 heures environ [60,61]. Ceci est à comparer avec la demi-vie de la vancomycine dans la chambre antérieure qui est de trois heures [62].

L'usage de ce type d'antibioprophylaxie comporte aussi certains risques et inconvénients :

- avec l'usage de la vancomycine : œdème maculaire cystoïde (à un mois : 55% versus 19% pour le groupe contrôle, $p=0.0006$; et à quatre mois : 26% versus 4% pour le groupe contrôle, $p=0.0099$) associé à une récupération plus

- tardive de l'acuité visuelle [63] ;
- avec les aminoglycosides (gentamicine) : de nombreux cas de toxicité rétinienne ischémique, notamment en cas de surdosage [64,65] ;
- pour les deux antibiotiques sus-cités : développement de résistance bactérienne.

Ainsi, devant ces risques potentiels et compte tenu du fait que le bénéfice n'a jamais été prouvé de manière formelle, plusieurs associations scientifiques - telles que l'American Academy of Ophthalmology aux Etats-Unis - ou organismes sanitaires - telles que l'AFSSAPS en France en 2011 [9] - n'ont pas recommandé l'usage d'antibiotiques dans le liquide d'irrigation, que ce soit la vancomycine [66] ou un aminoglycoside [67].

- Concernant l'**antibioprophylaxie par voie intracaméculaire** (peropératoire en fin d'intervention), plusieurs antibiotiques ont été utilisés, au premier rang desquels les céphalosporines de 1^{ère} génération (céfazoline) ou de 2^{ème} génération (céfuroxime) - faisant partie de la famille des β -lactamines – ou encore la vancomycine, la gentamicine ou une association clindamycine - gentamicine.

Les spectres d'efficacité de ces antibiotiques sont différents puisque la vancomycine est efficace sur toutes les bactéries à Gram positif mais seulement celles-ci [68], et que la gentamicine l'est sur les bacilles à Gram négatif et sur les staphylocoques mais pas sur les streptocoques et sur *Propionibacterium acnes* [69]. Les céphalosporines sont actives sur les streptocoques oraux, y compris les pneumocoques, et sur les staphylocoques ne présentant pas de résistance à la méticilline.

Plusieurs études ont suggéré l'efficacité de tel ou tel antibiotique mais leur design ne permettait pas de définir un niveau de preuve élevé. Ainsi la céfazoline intracaméculaire a montré son efficacité sur une petite série monocentrique avec analyse rétrospective non contrôlée, avec un taux d'endophtalmie de 0,055% contre 0,63% sans injection [70].

Largement diffusée en Suède depuis une dizaine d'années, les chirurgiens suédois utilisent désormais en routine la céfuroxime intracaméculaire 1mg/0,1mL en fin d'intervention de chirurgie de cataracte [59]. Celle-ci a montré son efficacité en prévention de l'endophtalmie dans une étude sur environ 400 000 patients opérés [71].

L'étude pivot contrôlée randomisée multicentrique de l'ESCRS en 2007 montre que l'injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL permet une diminution d'un facteur cinq de l'incidence de l'endophtalmie après chirurgie de cataracte (cf I.D – 5°). Elle a largement contribué aux recommandations préconisant l'usage systématique de la céfuroxime intracaméculaire en antibioprophylaxie dans la chirurgie de la cataracte. Avec la céfuroxime il existe toutefois un risque d'allergie croisée décrit chez les patients allergique à la pénicilline [72], rare, à contrebalancer par l'effet prophylactique de l'endophtalmie (cf I.E).

Notons qu'aucun des antibiotiques injectés par voie intracaméculaire n'avait une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (ou ailleurs dans le monde) jusqu'à très récemment. Leur utilisation était donc laissée à la discrétion du chirurgien. La commercialisation prochaine de la céfuroxime sodique - Aprokam®, faisant suite à son développement récent par le laboratoire Théa et à l'obtention de son AMM en septembre 2012, est encourageante [73].

- Enfin, **l'antibioprophylaxie par voie générale, orale ou intraveineuse**, n'a jamais été évaluée en prévention de l'endophtalmie postopératoire.

Certains antibiotiques ont une pénétration intraoculaire significative après administration systémique. Les données pharmacocinétiques disponibles concernent avant tout les fluoroquinolones. En effet, les fluoroquinolones présentent tous les critères requis pour une antibioprophylaxie générale à visée ophtalmologique : bonne cinétique intraoculaire, spectre adapté aux micro-organismes les plus fréquemment rencontrés dans les endophtalmies, administration facile. La voie orale de la lévofloxacine présente en outre l'avantage de donner un pic de concentration intraoculaire large ; de ce fait, les chances d'avoir une concentration efficace au moment de l'incision sont plus grandes.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des différentes fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, sont de 1 µg/mL pour les souches sensibles, excepté 2 µg/mL pour la sensibilité du pneumocoque à la lévofloxacine [74] (pour les souches résistantes, la CMI est de 4 µg/mL pour la lévofloxacine). Deux études publiées par Fiscella *et al.* en 1999 [75] et Pea *et al.* en 2005 [76] montrent que la prise de 500 mg de lévofloxacine environ 15 heures et 4 heures avant l'incision cornéenne dans la chirurgie de la cataracte permet de dépasser les CMI des souches sensibles des micro-organismes en cause dans les endophtalmies, et ce dans l'humeur aqueuse ($1,90 \pm 0,97$ µg/ml mesuré 4,4 heures après la deuxième prise dans l'étude de Fiscella ; > 2 µg/ml pendant un intervalle de quatre heures - entre 1,5 heure et 5,5 heures après la deuxième prise - dans l'étude de Pea) et dans le vitré ($2,39 \pm 0,70$ µg/ml en moyenne dans l'étude de Fiscella).

En revanche, le risque d'augmenter la pression de sélection de mutants résistants est élevé par voie systémique. Les fluoroquinolones par voie générale ont aussi des effets secondaires bien connus : ruptures tendineuses (rupture du tendon d'Achille, surtout chez la personne âgée ou sous corticoïdes), allergies, photosensibilité.

Compte tenu du rapport bénéfice - risque incertain, l'AFSSAPS a dernièrement réservé l'usage de l'antibioprophylaxie systémique à certains cas particuliers (cf. I.D – 6°) [9].

I.D – 4°) CONSENSUS ET RECOMMANDATIONS SUR L'ANTIBIOPROPHYLAXIE EN CHIRURGIE DE CATARACTE : HISTORIQUE

Plusieurs consensus ont été établis et actualisés périodiquement en fonction des résultats des nombreuses études sur l'antibioprophylaxie détaillées précédemment, notamment dans la chirurgie de la cataracte.

- Le **4 mai 1995**, une **conférence de consensus sur la chirurgie de la cataracte** recommande qu'en cas de « *chirurgie de cataracte réglée, non compliquée chez un sujet que l'on juge sans facteurs de risque infectieux : pas d'antibiothérapie systémique. Aucune preuve de l'efficacité de l'antibiothérapie systémique locale ou conjonctivale n'a été démontrée, aussi, dans le doute, si celle-ci est entreprise, elle doit l'être dans des conditions de prix très raisonnable. L'utilisation d'antibiotique dans le liquide de perfusion est conseillée mais reste, de même que l'injection sous-conjonctivale, à l'appréciation du chirurgien.* » [77]

- L'**Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)** note en **2000** que « *certain auteurs ont fait une liste des techniques de prévention des endophtalmies : recherche préopératoire d'un état augmentant les risques, administration orale, injectable ou topique d'antibiotiques avant l'intervention, utilisation de polyvidone iodée à 5% sur la conjonctive, techniques chirurgicales rigoureuses dites « sans contact », réduction au minimum nécessaire des manœuvres chirurgicales et de la durée de l'intervention, adjonction d'antibiotiques aux solutions d'irrigation [infusion] oculaire et injection intracaméculaire ou sous-conjonctivale d'antibiotiques. [...] L'évaluation de ces propositions semble cependant insuffisante pour qu'il soit envisageable de rédiger des recommandations reposant sur un niveau de preuve élevé.* »

L'ANAES reconnaît aussi que « *la prévention des endophtalmies par administration systématique d'antibiotiques locaux ou systémiques est débattue, et [que] son efficacité ne semble pas rigoureusement démontrée. Il existe des arguments bactériologiques et pharmacologiques pour éviter l'utilisation systématique préventive de vancomycine [...] et de préférer la gentamicine ou la tobramycine par voie intraoculaire, ou d'autres antibiotiques par voie générale. Les études concernant l'efficacité de l'administration d'antibiotiques sous forme de collyres pour prévenir les endophtalmies ont donné des résultats contradictoires.* » [1]

- En **2002**, le **Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'inter-région Ouest (CCLIN Ouest)** précise que dans la chirurgie de la cataracte « *l'antibioprophylaxie ne doit pas s'envisager à l'exception de la mise en place d'implant de seconde intention et [...] chez le diabétique. L'antibioprophylaxie locale par quinolone n'a pas été validée.* »

Des règles de prescription d'antibioprophylaxie sont édictées, insistant sur une durée

de prescription et donc d'action de l'antibiotique limitée à la période d'efficacité voulue. Ces règles du CCLIN visent à diminuer la pression antibiotique sur les micro-organismes et à éviter le développement de souches résistantes. Ces règles qui nous semblent évidentes de nos jours sont rappelées ci-dessous. *« L'antibioprophylaxie doit être débutée avant le début de l'acte chirurgical, de manière à obtenir des concentrations tissulaires efficaces au moment de l'ouverture du globe. La prise médicamenteuse doit tenir compte de la vitesse d'absorption. Les réinjections éventuelles doivent tenir compte de la durée de l'acte et de la demi-vie de l'antibiotique. La durée de l'antibioprophylaxie est très limitée : une seule dose est, dans la plupart des cas, suffisante (nécessité de couvrir l'acte opératoire). Le choix du produit doit prendre en compte la bonne pénétration intravitréenne et le spectre d'activité tient compte de la flore bactérienne en cause (flore communautaire). »* [78]

- En **décembre 2010**, la **Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)**, tenant compte notamment de **l'étude pivot européenne de l'ESCRS publiée en juin 2007** (détails en I.E – 4°) actualise les principes généraux d'antibioprophylaxie en chirurgie, avec la recommandation d'une antiobioprophylaxie pour *« la chirurgie à globe ouvert [en ophtalmologie] en présence des facteurs de risque suivants : diabète, implantation d'un dispositif autre que celui de la cataracte, extraction intra-capsulaire, implantation secondaire, antécédent d'endophtalmie, patient monophtalme. L'antibioprophylaxie topique préopératoire, sous forme de collyre (y compris avec des fluoroquinolones) n'est pas recommandée. L'antibioprophylaxie par voie sous-conjonctivale ou dans le liquide d'irrigation n'est pas recommandée. »* La molécule recommandée est la lévofloxacine per os à la dose de 500mg : un comprimé 12 heures avant la chirurgie puis un autre entre deux et quatre heures avant l'intervention.

Une précision est apportée *« pour la chirurgie de la cataracte avec et sans facteur de risque : une injection unique dans la chambre antérieure de céfuroxime (1 mg) en fin d'intervention pourrait diminuer l'incidence des endophtalmies postopératoires. Cependant, cette donnée ne repose que sur une seule étude prospective randomisée. Si le choix d'une injection de céfuroxime dans la chambre antérieure intra-camérulaire est fait par l'ophtalmologue aucune autre antibioprophylaxie ne doit être utilisée, que le patient présente ou non des facteurs de risque. »* [79]

- Les recommandations les plus récentes datent de **mai 2011** et sont celles de **l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)** - devenue en mai 2012 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Nous les détaillons plus loin (cf I.E – 5°).

I.D - 5°) ETUDE DE L'ESCRS, JUIN 2007

ESCRS endophthalmitis study group.

Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors.

J Cataract Refract Surg 2007. 33:978-88. [32]

L'étude de l'ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons) sur l'endophtalmie est une étude pivot ayant pour but d'identifier les facteurs de risque d'endophtalmie secondaire à une chirurgie de cataracte, et d'analyser les effets d'une antibioprophylaxie sur l'incidence de ces endophtalmies.

L'endophtalmie est la complication la plus grave après chirurgie de cataracte compte tenu de son mauvais pronostic fonctionnel avec une baisse d'acuité visuelle séquellaire, voire oculaire avec le risque de la perte de l'œil opéré. Elle reste heureusement rare avec un taux variant de 0,21% à 0,38% dans les dernières études françaises et américaines.

Cette **étude prospective multicentrique européenne** a analysé 16 603 patients dans 24 services d'ophtalmologie européens répartis en Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Italie, Pologne, Portugal, Royaume-Uni et Turquie. Elle a comparé en intention de traiter deux antibioprophylaxies, avec randomisation, chacune contre témoin : l'injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL en fin d'intervention, et l'instillation de lévofloxacine topique en périopératoire (1 goutte une heure avant la chirurgie, 30 minutes avant, et 3 gouttes à 5 minutes d'intervalle immédiatement après la fin de l'intervention). Tous les patients bénéficiaient par ailleurs d'une antisepsie par povidone iodée en préopératoire et de lévofloxacine topique jusqu'à J6 en postopératoire. Les patients avaient une visite obligatoire de contrôle entre 3 et 6 semaines postopératoires et les cas d'endophtalmie jusqu'à 6 mois postopératoire ont été recueillis.

29 cas (0,17%) d'endophtalmie ont été décrits, dont 20 ont été documentés par une analyse microbiologique positive (examen direct avec coloration de Gram, culture ou PCR). Les bactéries suivantes ont été confirmées chez 19 cas (plusieurs bactéries ont pu être retrouvées chez un même patient).

GERME	NOMBRE DE CAS
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
Autre staphylocoque à coagulase négative	4
Autre staphylocoque	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2

Autre streptocoque	6
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Gemella haemolysans</i>	1

Trois cas d'endophtalmie prouvée due à un staphylocoque à coagulase négative ont retrouvé une résistance du staphylocoque isolé à la céfuroxime.

Le résultat principal était la diminution d'un facteur cinq (4,92 exactement, 95% confidence interval [CI], 1.87-12.9) du risque d'endophtalmie postopératoire dans les deux groupes avec injection intracaméculaire de céfuroxime, que celle-ci soit associée ou non au collyre de lévofloxacine en périopératoire, en tenant compte du total des 29 cas d'endophtalmie décrits. Les résultats principaux sont montrés dans le tableau suivant.

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Antibioprophylaxie	Pas de céfuroxime intracaméculaire Collyre de placebo en périopératoire	Céfuroxime intracaméculaire Collyre de placebo en périopératoire	Pas d'injection intracaméculaire Collyre de lévofloxacine en périopératoire	Céfuroxime intracaméculaire Collyre de lévofloxacine en périopératoire
Nombre de patients	4054	4056	4049	4052
Nombre total d'endophtalmies rapportées	14	3	10	2
Endophtalmies infectieuses prouvées	10	2	7	1

Les taux d'endophtalmie étaient de 0,345% pour le groupe A (pas d'antibioprophylaxie) ; 0,074% pour le groupe B (céfuroxime intracaméculaire seul) ; 0,247% pour le groupe C (lévofloxacine topique seule) ; 0,049% pour le groupe D (céfuroxime intracaméculaire et lévofloxacine topique).

Les autres résultats tirés de l'analyse multifactorielle retrouvaient une augmentation du risque d'endophtalmie :

- d'un facteur 5,88 (95% CI, 1.34-25.9) en cas d'incision en cornée claire comparée à un tunnel scléral,
- d'un facteur 3,13 (95% CI, 1.47-6.67) en cas d'utilisation d'un implant intraoculaire en silicone comparé à un implant en acrylique,
- d'un facteur 4,95 (95% CI, 1.68-14.6) en cas de complications chirurgicales peropératoires.

Les chirurgiens plus expérimentés étaient par ailleurs plus souvent associés avec les cas d'endophtalmie.

Si l'on ne considérait que les 20 cas d'endophtalmie prouvés microbiologiquement, l'absence d'utilisation de céfuroxime intracaméculaire et l'utilisation d'implant intraoculaire en silicone restaient associés de manière significative à un risque plus élevé d'endophtalmie. On retrouvait alors aussi que les hommes étaient plus sujets à l'endophtalmie (OR = 2,70, 95% CI, 1,07-6,8).

Par ailleurs l'injection intracaméculaire de 1mg/0,1mL n'a pas retrouvé de problème de tolérance.

Concernant les cas de résistance à la céfuroxime de trois staphylocoques à coagulase négative isolés, une sous-analyse a montré que l'effet bénéfique protecteur de la céfuroxime contre les endophtalmies à staphylocoques à coagulase négative était plus faible que contre celles à streptocoques. Les auteurs ont donc discuté l'intérêt d'une antibioprophylaxie topique périopératoire couplée (lévofloxacine) qui pourrait avoir un effet synergique contre ces staphylocoques résistants à la céfuroxime.

Limites et critiques de l'étude

Il faut noter que les résultats de cette étude ont été critiqués, notamment le taux « élevé » de 0,35% d'endophtalmie dans le groupe contrôle ayant conduit à une surestimation probable de la diminution d'un facteur cinq du taux d'endophtalmie avec la céfuroxime intracaméculaire. Ces critiques se basent sur des insuffisances méthodologiques : méthode d'analyse des données manquant de précision sur le flux des patients, prise en compte inadaptée de l'effet centre, absence d'estimation de l'effet de chaque traitement séparément et de l'interaction céfuroxime intracaméculaire et lévofloxacine topique périopératoire.

Le design de l'étude établissait une antibioprophylaxie préopératoire par lévofloxacine topique débutée six jours avant l'intervention. L'étude ne permettait pas d'évaluer le rôle de cette antibioprophylaxie « longue » préopératoire, alors même qu'elle est généralement effectuée dans la majorité des centres entre trois jours et une heure avant la chirurgie. A la place, elle évaluait l'intérêt d'une antibioprophylaxie topique « intensive périopératoire » (2 gouttes une heure et trente minutes avant l'intervention, puis 3 gouttes à cinq minutes d'intervalle juste après l'intervention) contre témoin, qui n'est pas la pratique la plus diffusée.

La lévofloxacine a été choisie comme antibiotique par voie topique pour des raisons similaires : elle est bien absorbée en chambre antérieure et a un spectre d'action antibiotique supérieur aux fluoroquinolones plus anciennes. Des fluoroquinolones plus récentes de 4^{ème} génération telles que la moxifloxacine ou la gatifloxacine peuvent avoir une efficacité supérieure sur les bactéries à Gram positif mais, bien qu'elles soient largement utilisées aux Etats-Unis, elles ne sont pas encore disponibles pour un usage topique en Europe. En outre leur usage aurait soulevé

des questions éthiques et bactériologiques à propos de l'utilisation en prophylaxie à grande échelle de ces antibiotiques privilégiés pour le traitement des souches résistantes, et du risque d'émergence de mutants résistants.

Le schéma d'instillation des gouttes de lévofloxaciné topique dans l'étude de l'ESCRS a été basé sur des résultats d'étude portant sur la pénétration oculaire de quatre ou cinq gouttes de lévofloxaciné instillées en préopératoire [80]. Avant l'étude, il y a eu un manque de données pharmacocinétiques sur ce protocole d'instillation de lévofloxaciné quant à sa pénétration dans la chambre antérieure et sa persistance dans l'humeur aqueuse. L'étude pharmacocinétique de Sundelin *et al.* sur ce protocole d'instillation n'a été effectuée qu'a posteriori, retrouvant un pic de concentration de lévofloxaciné dans l'humeur aqueuse 60 minutes après la dernière instillation de goutte, soit 75 minutes après la fin de l'intervention (concentration maximale de $4.4 \mu\text{g/ml} \pm 2.5$). Cette concentration maximale de lévofloxaciné excède d'au moins quatre fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) des bactéries communément retrouvées dans les endophtalmies aiguës. Elle persiste à un taux élevé ($C > 3 \mu\text{g/ml}$) 90 minutes après l'instillation de la dernière goutte, mais décroît relativement rapidement [81]. Cette étude suggère donc que pour maintenir une concentration efficace de lévofloxaciné dans l'humeur aqueuse en postopératoire le jour de la chirurgie, un schéma d'instillation continu serait nécessaire tout au long de la journée, et non seulement dans les quinze minutes suivant la fin de l'intervention.

La céfuroxime a été choisie pour l'étude par voie intracaméculaire car, comme nous l'avons vu précédemment (cf I.D – 3°), elle avait été utilisée largement et avec succès en Suède sur plus de 32000 interventions [82], et son spectre d'action antibiotique couvrait la majorité des micro-organismes responsables d'endophtalmie, dont les plus fréquents. D'autres antibiotiques auraient pu être utilisés par voie intracaméculaire, ou par une autre voie d'administration, mais ils auraient nécessité des études préliminaires additionnelles de sécurité avant leur utilisation dans l'étude multicentrique de l'ESCRS. Ceci aurait retardé d'autant un processus de mise en place de l'étude déjà complexe ayant duré deux ans : harmonisation des standards de recherche clinique dans l'Union Européenne, autorisations ministérielles nécessaires dans trois pays, accords institutionnels de 24 hôpitaux, assurance, formulaires d'information et de consentement en adéquation avec les agences sanitaires nationales et traduits en huit langues [83].

Conclusions

Suite à cette étude, l'ESCRS a publié des **recommandations** en **juillet 2007** faisant état d'un consensus européen sur les mesures de prévention de l'endophtalmie postopératoire : « ***Guidelines on prevention, investigation and management of postoperative endophthalmitis*** ». L'ESCRS recommande l'utilisation de la céfuroxime en intracaméculaire en fin d'intervention comme antibioprophylaxie efficace.

Concernant l'antibioprophylaxie topique préopératoire, l'ESCRS retient qu'elle n'a pas montré son efficacité in vivo (fluoroquinolones), qu'elle est moins efficace in vitro que les antiseptiques tels que la povidone iodée, et qu'elle présente l'inconvénient d'allergie potentielle mais aussi de développement de résistance bactérienne. L'ESCRS lui préfère donc l'antisepsie seule.

L'ESCRS ne recommande pas une antibioprophylaxie par voie générale (pas de preuve d'efficacité), ni l'addition d'un antibiotique dans le liquide d'irrigation (pas d'étude prospective montrant son efficacité, risque de toxicité et de développement de résistance), ni l'injection sous-conjonctivale d'antibiotique.

Enfin, dans la période postopératoire, l'antibioprophylaxie topique par collyre peut être administrée une semaine afin de minimiser le risque d'infection notamment en cas d'incision en cornée claire, avant l'étanchéité complète, mais il n'est pas recommandé de prolonger cet antibiotique topique plus de deux semaines.

I.D – 6°) EFFICACITE DE LA CEFUROXIME INTRACAMERULAIRE

A côté de l'étude européenne pivot de l'ESCRS décrite précédemment, plusieurs études ont étudié l'efficacité de la céfuroxime intracaméculaire en prévention de l'endophtalmie.

- Les premiers à avoir utilisés la céfuroxime à grande échelle sont les chirurgiens **Suédois**. Ils l'utilisent dans la chirurgie de la cataracte, avant suture, depuis une dizaine d'années et bénéficient ainsi d'un recul important. Les données à la fois prospectives et rétrospectives accumulées sur plus de 400 000 patients sur la base d'un registre national ont permis d'évaluer à la fois l'efficacité et la tolérance de cette antibioprophylaxie.

Les données publiées par Lundstrom sur le taux d'endophtalmie sur une population de 225 471 patients opérés de la cataracte avec céfuroxime intracaméculaire sont très proches des résultats de l'étude de l'ESCRS : le taux d'endophtalmie chez les patients ayant reçu une antibioprophylaxie par céfuroxime est de 0,048%, contre 0,35% sans céfuroxime si l'on extrapole les résultats pour les patients n'ayant pas reçu de céfuroxime, quelle qu'en soit la raison (crainte d'une allergie dans la grande majorité des cas). Notons que 95% des 225 000 patients ayant reçu de la céfuroxime intracaméculaire n'avaient pas de traitement topique antibiotique postopératoire [84].

Ainsi on retrouve de manière étonnante presque les mêmes taux que dans l'étude de l'ESCRS, ce qui permet de relativiser les critiques sur un taux de base d'endophtalmie « exceptionnellement élevé » formulées notamment aux Etats-Unis à l'encontre de l'étude de l'ESCRS.

- Après les premiers résultats de l'étude de l'ESCRS, l'administration du University Hospital de **Madrid** a instauré en 2005 une politique générale d'antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire.

Le taux d'endophtalmie de base avant l'usage de la céfuroxime, entre 1999 et 2005, était de 0,59% sur un total de 6595 patients. Dans les trois années suivant l'injection de céfuroxime intracaméculaire, de 2005 à 2008, ce taux est passé à 0,043% sur un total de 7057 patients, soit une réduction de plus de 10 fois le taux de base [85]. Il convient cependant aussi de relativiser ce taux par l'évolution en parallèle des techniques chirurgicales (micro-incisions,...).

- Une étude prospective monocentrique similaire sur 5115 patients en **France** publiée récemment en août 2012 va dans le même sens. Le taux d'endophtalmie postopératoire avant l'introduction de la céfuroxime intracaméculaire entre avril 2003 et mai 2006 sur 2826 patients était de 1,238% (35 endophtalmies aiguës), contre 0,044% chez les 2289 patients opérés de juin 2006 à juin 2008 avec injection intracaméculaire de céfuroxime [86]. On remarque que le taux de base avant céfuroxime était cependant bien au-delà des taux habituels d'endophtalmie postopératoire.

- Enfin, pour la première fois, une étude récemment publiée en janvier 2013 en provenance des **Etats-Unis** et d'un centre hospitalier de Caroline du Nord vient appuyer ces résultats en majorité européens en faveur d'une efficacité de l'antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire [87].

Cette étude a comparé le taux d'endophtalmie sur trois périodes de 2007 à 2011 suivant une généralisation progressive de la céfuroxime intracaméculaire.

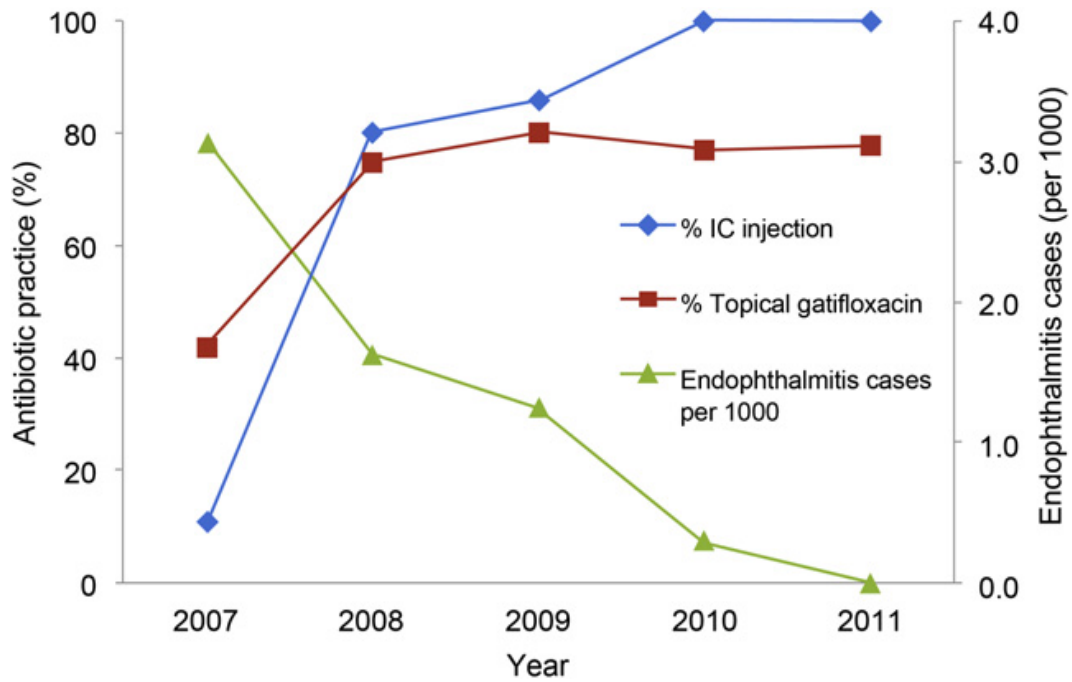
- En 2007, en l'absence d'injection intracaméculaire, le taux d'endophtalmie était de 0,313% pour 2878 patients (9 cas d'endophtalmies).

- En 2008 et 2009, en sus du traitement postopératoire antibiotique topique habituel, les patients bénéficiaient d'une injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL, sauf en cas de rupture capsulaire postérieure peropératoire ou d'allergie à la pénicilline ou aux céphalosporines. Le taux d'endophtalmie est alors passé à 0,143% pour 6278 patients (9 cas d'endophtalmies).

- Enfin en 2010 et 2011, tous les patients ont reçu une injection intracaméculaire d'antibiotique en plus de leur antibiothérapie topique postopératoire habituel : céfuroxime en première intention (patients avec rupture capsulaire postérieure inclus), moxifloxacine 0,1%/0,1mL en cas d'allergie à la pénicilline ou à aux céphalosporines, ou vancomycine 1mg/0,1mL en cas d'allergie à tous les antibiotiques précédents. Le taux d'endophtalmie a alors chuté à 0,014% avec un seul cas d'endophtalmie pour 7108 patients.

- Dans ces deux dernières périodes (2008 à 2011), un sous-groupe de 3 chirurgiens a utilisé comme antibioprophylaxie chez tous leurs patients l'injection de céfuroxime intracaméculaire seule, sans donner de traitement antibiotique topique postopératoire, sauf en cas de rupture capsulaire postérieure peropératoire ou d'incisions cornéennes relaxantes conjointes. Un seul cas d'endophtalmie sur les 2038 patients opérés a été relevé, soit un taux de 0,049%.

Les auteurs ont par ailleurs pris soin d'écarter comme biais majeur potentiel l'influence potentielle de la gatifloxacine qui a remplacé dans leur pratique l'usage de la tobramycine ou de l'ofloxacine comme antibioprophylaxie topique postopératoire. En effet, comme le montre le graphique ci-dessous, l'utilisation de celle-ci a été stable à partir de 2008, ne pouvant donc être à elle seule la cause de la baisse continue depuis 2007 du taux d'endophtalmie postopératoire, contrairement à l'utilisation croissante de l'antibioprophylaxie intracaméculaire.



Notons que les auteurs se sont aussi intéressés aux germes retrouvés dans les 19 cas d'endophtalmie observés entre 2007 et 2011, dont huit ont été prouvés par culture positive d'humeur aqueuse ou de vitré. Les résultats bactériologiques et l'évolution des patients est globalement similaire à ceux des patients de l'étude de l'ESCRS : 4 cultures ont retrouvées un staphylocoque à coagulase-négative dont l'évolution a été plutôt favorable, les quatre autres cultures positives mettant en évidence un *Streptococcus viridans*, un *Streptococcus pneumoniae*, un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et un *Enterococcus faecalis* d'évolution torpide pour trois d'entre eux (perception lumineuse négative).

Cette première étude américaine pourrait grandement modifier les habitudes des chirurgiens nord-américains en terme de stratégie d'antibioprophylaxie de l'endophtalmie post chirurgie de cataracte.

I.D – 7°) RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS, mai 2011

« Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire » [9]

Les recommandations de l'AFSSAPS s'intéressent à tous les actes chirurgicaux ophtalmologiques et aux patients pour lesquels une antibioprophylaxie aurait un rapport bénéfice-risque favorable, le bénéfice attendu étant une prévention individuelle de l'endophtalmie et le risque un développement de souches bactériennes résistantes préjudiciable sur le plan collectif.

L'AFSSAPS reconnaît dans son rapport que *« bien que [l']étude [de l'ESCRS publiée en juin 2007] comporte des biais méthodologiques, l'effet observé est suffisamment important pour qu'il constitue la base des recommandations concernant la prophylaxie des endophtalmies au décours de la chirurgie de la cataracte en 2011. »*

La principale recommandation de ce rapport concerne donc l'antibioprophylaxie pour la chirurgie de la cataracte : **l'AFSSAPS recommande l'injection intracaméculaire peropératoire de céfuroxime 1mg/0,1mL en fin d'intervention en l'absence de contre-indication à l'administration de céphalosporines.**

Elle précise qu'en cas de contre-indication aux céphalosporines (allergie notamment), il pourra être administré chez les patients à risque une dose de 500 mg de lévofloxacine par voie orale 16 à 12 heures la veille de l'intervention, et une deuxième dose identique 4 à 2 heures avant l'intervention. Les patients à risque sont définis comme les patients diabétiques, monophtalmes, avec antécédent d'endophtalmie postopératoire sur l'œil controlatéral, avec chirurgie de cataracte par extraction intracapsulaire, avec implantation secondaire, ou ceux bénéficiant d'un implant autre que pour la chirurgie de la cataracte.

Dans le cas d'une rupture capsulaire postérieure, le meilleur compromis est d'utiliser une antibioprophylaxie par voie générale. En effet, il n'y a pas de données dans la littérature sur l'innocuité et l'efficacité de l'injection intracaméculaire de céfuroxime en cas de rupture capsulaire. Il est donc recommandé de remplacer la céfuroxime intracaméculaire par une dose de 500 mg de lévofloxacine intraveineuse peropératoire.

L'antibioprophylaxie topique par collyre n'est pas recommandée en préopératoire (excepté pour certaines chirurgies réfractives cornéennes). Elle est par contre recommandée en postopératoire pour la chirurgie de la cataracte, toutes les autres chirurgies à globe ouvert et les ponctions ou injections intra oculaires, jusqu'à obtention d'une bonne étanchéité du globe.

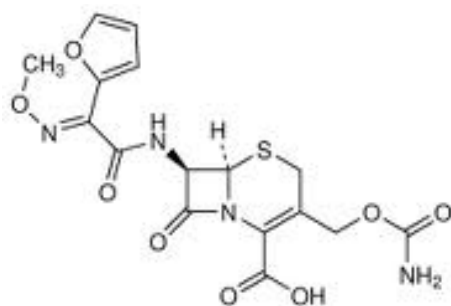
Enfin, l'antibioprophylaxie par injection sous-conjonctivale ou dans le liquide d'infusion n'est pas recommandée.

I.E CEFUROXIME

I.E – 1°) DESCRIPTION GENERALE

- La céfuroxime est une **céphalosporine de 2^{ème} génération** (C2G), qui fait elle-même partie de la **famille des bêtalactamines**.

Il s'agit du sel de sodium de (6R, 7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[Z-2-méthoxyimino-2-(fur-2-yl) acétamido] céph-3-em-4-carboxylate, céphalosporine semi-synthétique.



Structure de la céfuroxime sodique

De formule brute $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ son poids moléculaire est de $446,4 \text{ g.mol}^{-1}$. C'est une poudre blanche soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol (96%).

Elle existe sous forme orale (céfuroxime axétil - Zinnat®, laboratoire GlaxoSmithKline), intraveineuse (céfuroxime - Zinnat®) et bientôt en poudre à reconstituer pour injection intracamérulaire (céfuroxime sodique - Aprokam®, laboratoire Théa).

C'est un antibiotique bactéricide temps-dépendant qui agit en inhibant la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

- Les données de pharmacocinétique et pharmacodynamie de la céfuroxime quand elle est administrée par voie générale [88] est la suivante :

- Demi-vie = 1,2 heure
- Concentration maximale :
 - $C_{max} = 4 \text{ à } 6 \text{ mg/L}$ pour une dose de 250 mg per os
 - $C_{max} = 17 \text{ mg/L}$ pour une dose de 750 mg IM
 - $C_{max} = 100 \text{ à } 160 \text{ mg/L}$ pour une dose de 1,5 g IV
- Distribution : dans tout l'organisme, pas de passage dans le liquide céphalo-rachidien (sauf en cas d'inflammation). Fixation aux protéines plasmatiques de 40%. Passage dans le lait maternel et de la barrière placentaire.
- Métabolisation : absence

- Résorption digestive de 25 à 50% au cours du repas
- Voie d'élimination : principalement urinaire, nécessitant une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale
- Surveillance clinique et biologique cutanée, digestive et rénale

Pour la céfuroxime la concentration minimale bactéricide (CMB) est égale à une à deux fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) selon les bactéries.

A titre d'exemple, voici les critères de sensibilité et les CMI de la céfuroxime utilisée par voie intraveineuse, pour les principaux micro-organismes responsables d'endophtalmie postopératoire [89] :

- Pour les staphylocoques : la sensibilité à la céfuroxime est liée à celle de la céfoxitine. Si la CMI de la céfoxitine est supérieure à 4 mg/L, le germe est résistant. Cette résistance s'intègre dans la résistance à la méticilline (gène *MecA*) conférant une résistance à toutes les β -lactamines (à l'exception de nouvelles céphalosporines en cours d'étude à ce jour).
- Pour les streptocoques des groupes A, B, C, G : la sensibilité de la céfuroxime est liée à celle de la pénicilline. Si la CMI de la benzylpénicilline est inférieure à 0,25 mg/L, le germe est sensible.
- Pour le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) : les seuils de CMI de la céfuroxime définissant les germes de sensibilité conservée, diminuée ou résistant sont 0,5 et 1 mg/L.
- Pour le *Streptococcus viridans* (oral) : si la CMI de la céfuroxime est inférieure à 0,5 mg/L, le germe est sensible.
- Pour *Haemophilus influenzae* : les seuils de CMI de la céfuroxime définissant les germes de sensibilité conservée, intermédiaire ou résistant sont 1 et 2 mg/L.
- Les entérocoques, comme *Pseudomonas* spp, sont naturellement résistants à la céfuroxime.
- Pour les entérobactéries : si la CMI de la céfuroxime est inférieure à 8 mg/L, le germe est sensible.
- Pour *Moraxella catarrhalis* : les seuils de CMI de la céfuroxime définissant les germes de sensibilité conservée, intermédiaire ou résistant sont 4 et 8 mg/L.

La pharmacodynamie dépend de la voie d'administration.

Pour les céphalosporines, il a été montré que l'index pharmacocinétique / pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité in vivo était le pourcentage de temps (T%) pendant lequel la concentration de la forme libre en céfuroxime se situe au-dessus de CMI des bactéries cibles (c'est-à-dire $T\% > CMI$).

A titre d'exemple, avec la céfuroxime par voie intraveineuse l'index pharmacocinétique / pharmacodynamique pour un effet bactériostatique est le suivant [90] :

- *Staphylococcus aureus* : $T\% > CMI = 20 - 30$
- *Streptococcus pneumoniae* : $T\% > CMI = 35 - 40$
- Entérobactéries: $T\% > CMI = 35 - 40$

- La céfuroxime par voie orale est indiquée dans les infections d'origine communautaire de la sphère ORL et pulmonaire principalement, dues à des germes résistants à l'ampicilline et aux céphalosporines de 1^{ère} génération : angines récidivantes, otites moyennes aiguës, sinusites aiguës de l'adulte, exacerbations de bronchite chronique, pneumopathies bactériennes.

Pour les formes injectables, elle est aussi utilisée en antibioprophylaxie en chirurgie cardiaque, thoracique, vasculaire, urologique.

Pour la forme intracaméculaire en cours d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte qui a eu récemment l'AMM fin 2012, elle est indiquée en antibioprophylaxie de l'endophtalmie postopératoire après chirurgie de cataracte.

- La céfuroxime est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux β -lactamines (incluant les pénicillines et les céphalosporines) ou à la lidocaïne (pour la forme IM), de porphyrie hépatique, de choc cardiogénique, ou de phénylcétonurie (présence d'aspartame dans la forme granulés en sachet).

- Par voie parentérale, les effets indésirables sont des manifestations allergiques avec **chez 5 à 10% des personnes des réactions croisées allergiques entre pénicillines et céphalosporines** à type de réaction cutanée et rash (<1%), de la fièvre (quelques cas), des troubles hématologiques (diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (10%), éosinophilie (7%), leuconéutropénie (<1%), test de Coombs positif (<1%), thrombocytopénie), digestifs (diarrhées, nausées (<1%)), hépatiques (cytolyse hépatique (4%), cholestase hépatique (2%), augmentation des LDH (1,5%), de la bilirubine (<0,2%), rares cas de colite pseudo-membraneuse), des douleurs modérées à l'injection IM, une thrombophlébite (1/60), une encéphalopathie métabolique (rare) [88].

Par voie orale, les effets indésirables sont plus rares et sont des manifestations allergiques (rash (0,6%), prurit (0,3%), urticaire (0,2%)), digestives (diarrhées (3,5%), nausées (2,4%), vomissements (2%), colite pseudo-membraneuse (très rare)), hépatiques (cytolyse hépatique (2%)), gynécologiques (vaginite (1,9%)), hématologiques (éosinophilie (1%), test de Coombs positif (0,4%)), des céphalées, des vertiges (<1%).

Aucune interaction médicamenteuse significative n'est connue. Il convient de surveiller la fonction rénale en cas d'association avec des médicaments néphrotoxiques (colistine, aminosides) et d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.

En cas de grossesse l'innocuité de la céfuroxime n'a pas été démontrée mais il n'y a pas d'effet tératogène chez l'animal.

I.E – 2°) SPECTRE D’ACTION

Comme toutes les céphalosporines, la céfuroxime empêche la production des parois cellulaires et est un inhibiteur sélectif de la synthèse du peptidoglycane.

La première étape de l'action pharmacologique consiste à lier l'antibiotique aux récepteurs cellulaires, à savoir aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Une fois lié aux PLP, la réaction de transpeptidation est inhibée et la synthèse du peptidoglycane est bloquée, aboutissant finalement à la lyse bactérienne.

L'activité des céphalosporines de 2^{ème} génération est limitée aux **cocci à Gram positif (streptocoques et staphylocoques sensibles à la méticilline)**, à *Haemophilus influenzae* non producteur de bêtalactamase, à *Moraxella catarrhalis* (coque à Gram négatif) et à certaines souches d'entérobactéries.

L'avantage de la céfuroxime par rapport aux aminopénicillines est donc de posséder une meilleure activité sur les staphylocoques sensibles à la méticilline, sur certaines souches d'entérobactéries et sur *Haemophilus influenzae*.

Ainsi **le spectre d'action de la céfuroxime couvre les germes les plus fréquemment retrouvés dans les endophtalmies postopératoires aiguës** : staphylocoques de sensibilité conservée à la méticilline, streptocoques (hors entérocoques) et *Haemophilus influenzae*.

Mais il ne couvre pas toutes les bactéries pouvant être en cause dans les endophtalmies postopératoires.

Certaines bactéries moins fréquemment retrouvées sont résistantes à la céfuroxime : le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), le *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (SERM), les entérocoques (coques à Gram positif), certaines bactéries à Gram négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, ni encore *Propionibacterium acnes* (bacille à Gram positif anaérobie).

I.E – 3°) USAGE EN OPHTALMOLOGIE

■ Préparation

Jusqu'à très récemment l'emploi de céfuroxime par voie intracaméculaire en ophtalmologie n'avait pas encore l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Le produit, instable en solution, devait être reconstitué en salle blanche (avec de l'air ultra propre) ou conditionné pour respecter les conditions d'asepsie.

L'ESCRS a recommandé un protocole de préparation à partir de céfuroxime sodique en poudre ne contenant aucun excipient. En France, il est préparé à base de Zinnat® 250 mg en poudre pour solution injectable (laboratoire GlaxoSmithKline) selon différents protocoles validés par chaque institution.

Pour un usage intracaméculaire en ophtalmologie, il est obligatoire de le diluer avec du sérum physiologique NaCl 0,9% stérile – et surtout pas de l'eau injectable comme il est noté dans la notice d'utilisation du Zinnat® – afin d'obtenir un pH correct d'environ 7,4 et une osmolalité d'environ 310 mOsm/kg [82].

Le protocole recommandé est le suivant :

1. Les 250 mg de céfuroxime en poudre sont dissous dans 2,5 mL de sérum physiologique NaCl 0,9% injectable.
2. 1 mL de cette solution est mélangé avec 9 mL de sérum physiologique NaCl 0,9% injectable afin d'obtenir une concentration de céfuroxime de 10 mg/mL.
3. 0,4 mL de cette solution sont prélevés par le chirurgien qui purge la seringue et n'injecte que 0,1 mL, soit 1 mg de céfuroxime.

Le protocole utilisé à l'Hôpital Foch à Suresnes pour l'étude qui suit (cf. Partie III) est similaire mais utilise du Zinnat® 750 mg en poudre (cf. Annexe).

■ Pharmacocinétique

L'exposition systémique après injection intracaméculaire est normalement très négligeable.

Montan *et al.* a étudié le turn-over de la céfuroxime en chambre antérieure après injection en fin de chirurgie de cataracte à la dose recommandée de 1 mg/0,1mL. Le volume de la chambre antérieure variant de 0.2 mL à 0.35 mL, la concentration attendue de céfuroxime immédiatement après injection de 1 mg/0.1 mL est donc de 2.86 mg/mL à 5 mg/mL.

La concentration moyenne de céfuroxime dans l'humeur aqueuse était de 2742 mg/L (soit 2,74 mg/mL) trente secondes après la fin de l'intervention, diminuant à 756 mg/L (soit 0,76 mg/mL) une heure après l'injection.

Ainsi il y a une **diminution d'un facteur quatre de la concentration de céfuroxime intracaméculaire au bout d'une heure** post-injection d'une dose de 1mg/0,1mL [82].

Ce chiffre élevé est à rapporter à la sécrétion d'humeur aqueuse par le corps ciliaire qui est de 2 à 2,5 μ L/min, et au **turn-over normal de l'humeur aqueuse** en chambre antérieure qui est **totalelement renouvelée en environ deux heures** (classiquement on décrit un renouvellement de 1% par minute). Ce renouvellement varie en fonction de la pression intraoculaire, du flux sanguin dans le corps ciliaire et de l'intégrité de la barrière hémato-aqueuse, autant de paramètres qui sont modifiés et accélèrent la clearance de l'humeur aqueuse après une chirurgie de cataracte [91].

On peut donc considérer qu'après injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL les taux de céfuroxime dépassent la CMI pour plusieurs espèces pertinentes **pendant 4 à 5 heures après l'intervention**.

■ Tolérance in vitro

La **toxicité endothéliale cornéenne** in vitro de la céfuroxime injectée en intracaméculaire est connue.

- Si l'on s'intéresse au seuil de tolérance de la céfuroxime in vitro sur des cellules humaines, Lanbeck *et al.* ont mis en évidence qu'il n'y avait pas de cytotoxicité sur des cellules endothéliales de diverses origines après une exposition inférieure à 60 minutes à une concentration de 2,5mg/mL [92].

- Une autre étude de Yoeruek *et al.* a conforté ces données en recherchant le seuil de toxicité de la céfuroxime sur des cellules endothéliales cornéennes humaines après une exposition de 24 heures à des concentrations croissantes de céfuroxime allant de 0,15 mg/mL à 15 mg/mL, contre témoin. La cytotoxicité endothéliale débutait à partir d'une concentration de céfuroxime de 5 mg/mL, avec une diminution significative de la viabilité cellulaire de 46,7% ($p < 0,001$), contre 4,9% à la concentration de 2,75 mg/mL ($p = 0,077$). A la concentration de 15 mg/mL on notait une prédominance de cellules en apoptose tardive ou nécrotiques [93].

Ces résultats sont à rapprocher de la concentration attendue de céfuroxime dans l'humeur aqueuse immédiatement après injection intracaméculaire de 1 mg/0.1 mL telle que l'ont évaluée Montan *et al.*, soit de 2,614 mg/mL \pm 209 (SD) à 30 secondes postopératoires [82]. Cette échelle de concentration correspond alors à une valeur supérieure au seuil de toxicité de 2,75 mg/mL trouvé par Yoeruek. Cependant la durée d'exposition est bien moindre, avoisinant quelques minutes à une demi-heure si l'on considère la clearance de la céfuroxime d'un facteur quatre en une heure comme l'a également évaluée Montan.

■ Expérimentation chez l'animal

La **toxicité rétinienne** chez l'animal de la céfuroxime injectée en intracaméculaire est connue.

Une étude expérimentale récente de Shahar *et al.* sur les cellules rétiniennes de 24 lapins albinos a évalué la toxicité rétinienne de la céfuroxime injectée par voie intravitréenne. La population a été séparée en deux groupes : faible dose de céfuroxime (1 mg/0,1mL) ou forte dose (10 mg/0,1mL), avec injection de 0,1 mL de sérum physiologique dans l'œil controlatéral comme témoin. Des mesures d'électrorétinogramme (ERG) ont été effectuées à H3, J4, J7, J14 et J30 avec examen histologique de la rétine à J30.

Aucun dommage fonctionnel (ERG) ou histologique n'a été trouvé chez des lapins dans le groupe à faible dose. Dans le groupe à dose élevée, une diminution significative de l'amplitude des ERG a été enregistrée dès trois heures après l'injection, suivie d'une récupération partielle pendant les quatre semaines de suivi, associée à des dommages histologiques, caractérisant ainsi la toxicité rétinienne de la céfuroxime [94].

CONCLUSION : Ces données in vitro et expérimentales chez l'animal suggèrent une toxicité dose-dépendante de la céfuroxime sur les cellules endothéliales cornéennes et rétiniennes, avec une gamme étroite de sécurité. Bien que les concentrations utilisées en pratique clinique semblent être sûres, des erreurs de dosage avec des concentrations légèrement supérieures pourraient induire une mort cellulaire irréversible et doivent donc être évitées.

■ Tolérance in vivo

La céfuroxime intracaméculaire à la dose de 1 mg/0,1mL n'entraîne pas de problème de tolérance clinique comme le montrent les résultats des deux grandes séries sur le sujet, la série suédoise [59] et celle de l'ESCRS [32].

Plusieurs études ont étudié spécifiquement la tolérance clinique de la céfuroxime intracaméculaire à la dose recommandée de 1 mg/0,1mL.

- Trois céphalosporines (céfazoline, céfuroxime et ceftazidime) ont même été comparées entre elles et à un témoin dans une étude contrôlée randomisée chez 129 patients : entre l'examen préopératoire et celui à 3 mois postopératoire, il n'y avait aucune différence concernant la densité de cellules endothéliales mesurée en microscopie spéculaire et l'épaisseur maculaire centrale mesurée en OCT entre les quatre groupes [95].

- Gupta a confirmé qu'après chirurgie de cataracte non compliquée par phacoémulsification avec injection intracaméculaire de céfuroxime 1 mg/0,1mL il n'y avait pas d'augmentation d'épaisseur maculaire mesurée à l'OCT dans les 1000 µm et 6mm centraux ; la mesure postopératoire était faite cette fois-ci entre 4 et 6 semaines postopératoire (J37 en moyenne) [96]. Il n'y a aucune étude publiée sur l'épaisseur maculaire mesurée à l'OCT en postopératoire précoce, dès J1, ce qui ne permet pas de juger de la tolérance maculaire précoce aiguë de la céfuroxime à la dose recommandée de 1 mg/0,1mL au niveau maculaire.

- Montan *et al.* ont montré de leur côté qu'il n'y avait aucune différence d'acuité visuelle postopératoire, d'inflammation en chambre antérieure mesurée par le laser flare meter ou de diminution de densité cellulaire endothéliale avec ou sans injection intracaméculaire de céfuroxime 1 mg/0,1mL entre deux groupes de 45 patients opérés de cataracte [82].

- In vivo, le seuil de tolérance de la quantité de céfuroxime injectée dans la chambre antérieure est variable et mal défini.

En effet, Buyukildiz a décrit deux cas de toxicité maculaire par œdème maculaire à l'OCT dès J1 après injection d'une double dose de céfuroxime (2 mg/0,1 mL) [97] (cf II.A – 1°).

- Inversement, Sakarya a publié une petite série de six cas ayant reçu une triple dose de céfuroxime (3 mg/0,1mL) sans conséquences visuelles (récupération d'une acuité visuelle à 10/10^e dès J7) ni toxicité sur les tissus oculaires (examens répétés à la lampe à fente avec mesure de la pression intraoculaire).

Une injection d'une dose de 3 mg/0,1mL de céfuroxime établirait ainsi une concentration intracaméculaire variant entre 8.6 mg/mL et 15 mg/mL (pour un volume de chambre antérieure allant de 0,2 mL à 0,35 mL). Si l'on considère un turnover de

l'humeur aqueuse de deux heures, ces patients ont donc passé entre trois et cinq heures avec une concentration intracamérulaire de céfuroxime supérieure à 2.75 mg/mL, seuil toxique sur les cellules endothéliales cornéennes selon les études in vitro détaillées précédemment [98]. Si l'on considère par contre la diminution d'un facteur quatre de la concentration intracamérulaire de céfuroxime dans la première heure post injection (selon Montan *et al.*), la durée d'exposition à une concentration supérieure au seuil théorique de 2,75 mg/mL est moindre, abaissée à une à deux heures, mais toujours présente.

On peut toutefois reprocher à Sakarya de ne pas avoir effectué de microscopie spéculaire ni d'OCT pour rechercher une atteinte infraclinique, au niveau de la densité de cellules endothéliales et au niveau de l'épaisseur maculaire.

CONCLUSION : Cette discordance entre de rares études cliniques de tolérance maculaire effectuées après le premier mois postopératoire, et des cas cliniques de toxicité maculaire décrits dès le lendemain de l'intervention chirurgicale a grandement motivé l'étude décrite en Partie III sur la tolérance maculaire précoce in vivo dès J1 postopératoire de la céfuroxime, à la dose recommandée de 1 mg/0,1mL, afin notamment de dépister une éventuelle toxicité maculaire infra clinique grâce à l'OCT.

■ Risque allergique

Il existe un risque d'allergie à la céfuroxime, qui est plus important chez les patients présentant une allergie à la pénicilline, compte tenu du noyau bêta-lactame que ces deux classes de molécules ont en commun. Malgré le faible volume et le caractère très localisé de l'injection, il a été décrit une réaction anaphylactique cinq minutes après injection intracaméculaire de céfuroxime, en Espagne, ayant nécessité une prise en charge en urgence par l'équipe d'anesthésiste-réanimateurs présente sur place [99].

Mais Diez *et al.* rapportent que parmi les patients allergiques à la pénicilline, 85% ne présentent pas d'allergie croisée au céfuroxime [100].

Les allergies croisées entre pénicillines et céphalosporines sont fortement débattues. Pour certains auteurs le taux de réaction croisée approcherait même les 0% [101]. En effet un antécédent d'allergie à la pénicilline cité par le patient est dans moins de 10% des cas une réelle allergie à la pénicilline [102], et très rarement une allergie immédiate de type I avec risque de réaction anaphylactique aiguë. En outre, une revue par Anne et Reisman de la littérature et des données de pharmacovigilance sur le sujet suggère qu'un antécédent d'allergie vraie à la pénicilline constitue plutôt un facteur de risque général pour une réaction allergique à un antibiotique quel qu'il soit, et non un facteur de risque spécifique à une allergie aux céphalosporines, dont la fréquence est par ailleurs très rare (0,02% de réactions allergiques sérieuses en moyenne, contre deux à quatre fois plus avec les pénicillines) [103]. Par ailleurs ces réactions croisées pourraient être inhomogènes et concerneraient principalement la céfalotine, la céfalexine, la céfadroxil et la céfazoline (céphalosporines de 1^{ère} génération) qui partagent une chaîne moléculaire commune avec les pénicillines, pour épargner la céfuroxime, la cefprozil (céphalosporines de 2^{ème} génération), la cefpodoxime, la ceftazidime et la ceftriaxone (céphalosporines de 3^{ème} génération) qui n'ont pas cette chaîne moléculaire et seraient donc non sujettes à une allergie croisée [72], mais certains auteurs ont expliqué ces différences par une contamination des C1G par des pénicillines lors de leur fabrication.

CONCLUSION: L'individualisation du groupe "patient allergique" n'existerait quasiment plus en pratique clinique pour de nombreux opérateurs scandinaves. C'est pourquoi l'ESCRS a conclu à Vienne en 2011 d'individualiser seulement les patients ayant une allergie authentifiée aux céphalosporines, et non aux pénicillines, pour contre-indiquer leur usage.

I.E – 4°) CÉFUROXIME SODIQUE - APROKAM®

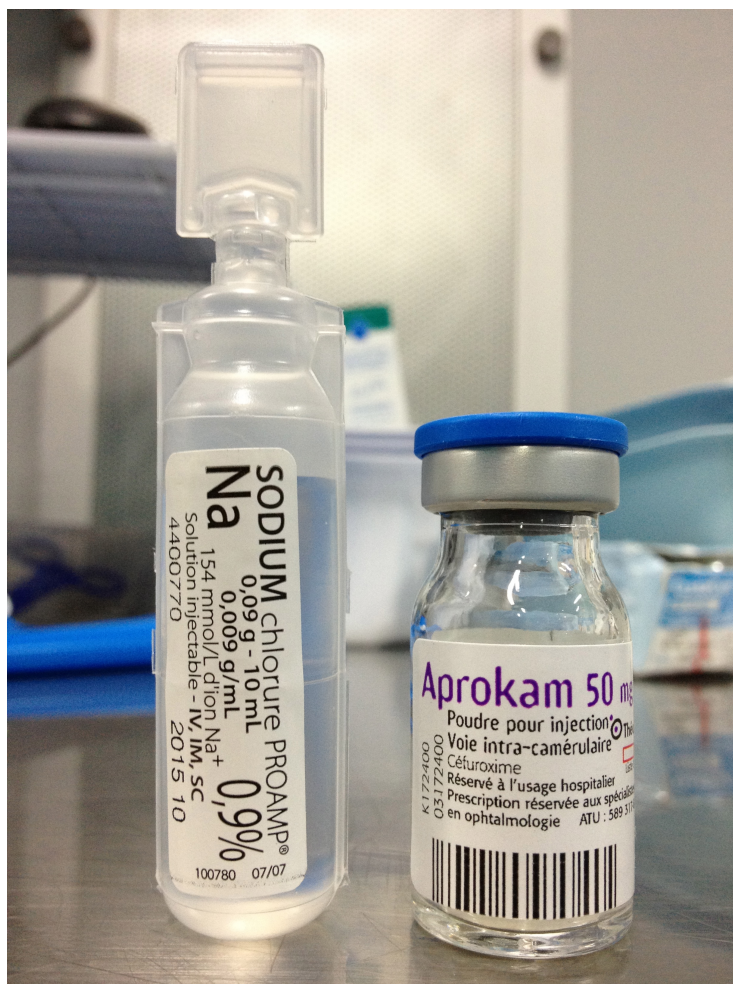
Distribuée par les laboratoires Théa, la céfuroxime sodique - Aprokam® dédiée à un usage ophtalmologique intracaméculaire a obtenu l'AMM récemment en septembre 2012, après une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Voici sa description sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en France :

Spécialité pharmaceutique	APROKAM 50 mg, poudre pour solution injectable
Substance active	Céfuroxime sodique
Titulaire	Laboratoires Théa
Statut	ATU cohorte octroyée le 04 juillet 2012 ; début le 23 /07/2012, arrêt le 17/12/2012
AMM	26/09/2012
Indications	Antibioprophylaxie des endophtalmies postopératoires après une chirurgie de la cataracte. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens, incluant celles sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire.
Code CIP	589 317-8
Documents de référence	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations – Aprokam – Laboratoires Théa (23/07/2012). PDF
Date de mise à jour	20/12/2012

Aprokam® doit être administré par injection intraoculaire dans la chambre antérieure de l'œil (voie intracaméculaire), par un chirurgien ophtalmologiste, dans les conditions d'asepsie recommandées pour la chirurgie de la cataracte.

Aprokam® d'abord être reconstitué de manière stérile dans le flacon commercial par adjonction de 5 mL de sérum physiologique NaCl 0,9% injectable. Il est ensuite prélevé dans le flacon par le chirurgien à l'aide d'une aiguille pompeuse, puis la seringue est purgée pour ne contenir que 0,1mL de solution, soit une dose de 1 mg de céfuroxime (cf photos en I.C – 2°). Avant administration, un contrôle visuel doit être effectué afin de rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale (devant interdire son injection). La solution doit être administrée immédiatement après reconstitution et ne doit pas être réutilisée.

Les résultats et données de pharmacovigilance de l'ATU de cohorte de juillet à décembre 2012 ne sont pas encore connus mais seront intéressants pour évaluer la tolérance du produit.



Cliché personnel

PARTIE II

TOXICITÉ RÉTINIENNE DE LA CÉFUROXIME : CAS CLINIQUES ET DESCRIPTION

II.A TOXICITE RETINIENNE DE LA CEFUROXIME : CAS CLINIQUES **PUBLIES DANS LA LITTERATURE**

Après la diffusion mondiale de l'antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire dans la chirurgie de la cataracte, plusieurs cas de toxicité rétinienne à type d'œdème maculaire postopératoire précoce ont été publiés dans la littérature en 2010 et 2011.

• **Trente-et-un cas** ont été décrits jusqu'à présent, avec un surdosage en céfuroxime comme cause prouvée ou très fortement suspectée. La cause de ce surdosage résulte le plus souvent d'une erreur de dilution, ou d'une mauvaise connaissance ou compréhension du protocole de préparation et d'injection de la céfuroxime.

Parmi ceux-ci, nous allons décrire les neuf cas ayant eu un suivi tomographique :

- Buyukyildiz *et al.*, 2010 (Turquie) : deux cas, dose de 2 mg [97]
- Delyfer *et al.*, 2011 (France) : six cas consécutifs, dose de 40 à 50 mg [104]
- Qureshi *et al.*, 2011 (Royaume-Uni) : un cas, dose de 62,5 mg, ischémie maculaire [105]

• Les vingt-deux autres cas chez qui aucun OCT n'a été pratiqué ont été décrits :

- d'une part par Sakarya en Turquie en 2010 (six cas, dose de 3 mg) qui n'a retrouvé aucun effet secondaire clinique ni baisse d'acuité visuelle à court, moyen et long terme [98],

- et d'autre part par Olavi en Finlande en 2012. Cette série consécutive de seize cas, avec une dose de céfuroxime évaluée approximativement de 10 à 100 mg est due à une erreur de dilution grossière lors d'une première utilisation de céfuroxime intracaméculaire. En effet les chirurgiens utilisaient habituellement de la vancomycine dans le liquide d'infusion mais, suite à un défaut de livraison, ont demandé au laboratoire GlaxoSmithKline le protocole de dilution de leur céfuroxime pour son usage intracaméculaire. La réponse par fax ayant failli, seules deux pages sur les trois prévues arrivèrent aux chirurgiens, ne faisant pas mention des dernières étapes de dilution. Le résultat a été une toxicité immédiate cornéenne dès J1 chez 15 patients sur 16, et des complications variées à moyen et long terme : œdème cornéen persistant, hypertonie oculaire transitoire, tyndall pigmentaire, perte de cellules endothéliales cornéennes en microscopie spéculaire, altérations pigmentaires rétiniennes, altération de la vision des couleurs à type de tritanopie, abaissement du seuil fovéal en champ visuel, diminution de la sensibilité aux contrastes, troubles en ERG (effectué chez un patient à 7 mois post opératoire : retard des ondes a et b en scotopique, retard des ondes a en photopique). Tous les patients ont eu une baisse d'acuité visuelle séquellaire (acuité visuelle postopératoire inférieure à celle préopératoire chez 4 patients), sauf un patient ayant récupéré une acuité visuelle de 10/10^e [106].

Tous ces cas concernent des surdosages constants allant de deux à cent fois la dose recommandée de 1mg/0,1mL. Ils sont isolés, ou en série compte tenu de la dilution de la céfuroxime en début de journée opératoire et son utilisation pour plusieurs patients consécutivement.

II.A - 1°) BUYUKYILDIZ *et al*, 2010

Buyukyildiz HZ, Gulkilil G, Kumcuoglu YZ.

Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery.

J Cataract Refract Surg 2010. 36(11):1999-2002.

[97]

- Case report de deux patients opérés de cataracte par phacoémulsification sans complication
- Surdosage de 2 mg de céfuroxime
- Lieu : Istanbul Eye Hospital (Turquie)

1^{er} PATIENT : homme de 60 ans, sans antécédent

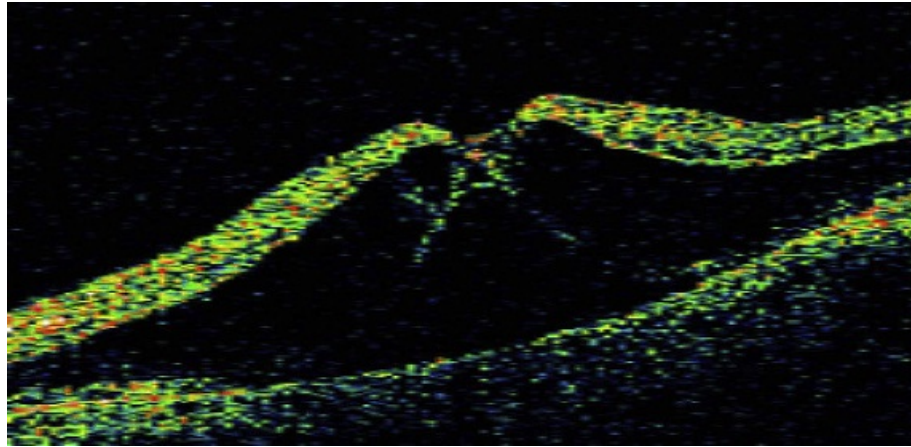
- Clinique :
 - Baisse d'acuité visuelle à 1/20^e à J1
 - Rares cellules en chambre antérieure, cornée claire, pas d'inflammation
- Aspects OCT (time domain) à J1 :
 - Décollement séreux rétinien
 - Œdème maculaire cystoïde avec épaisseur maculaire à 909 µm
- Angiographie à la fluorescéine à J1 : normale, aucun signe d'Irvine Gass
 - ⇒ Pas de diffusion capillaire périfovéolaire, pas d'accumulation maculaire, pas d'hyperfluorescence péripapillaire
- Evolution :
 - Traitement :
 - ⇒ Acétazolamide 500mg/12H IV et stéroïde topique : après une semaine, récupération d'une acuité visuelle à 10/10^e et épaisseur maculaire à 201 µm
 - ⇒ récurrence à l'arrêt du traitement par acétazolamide (à 1 mois : AV 6/10^e et épaisseur maculaire 530 µm) : traitement par méthylprednisolone 40mg et acétazolamide oral
 - A trois mois : - Acuité visuelle : 10/10^e
 - Epaisseur maculaire centrale : 204 µm

⇒ PATIENT 1 : imagerie OCT et angiographie à la fluorescéine

J1

AV=1/20^e

Epaisseur
maculaire
centrale
= 909 μm

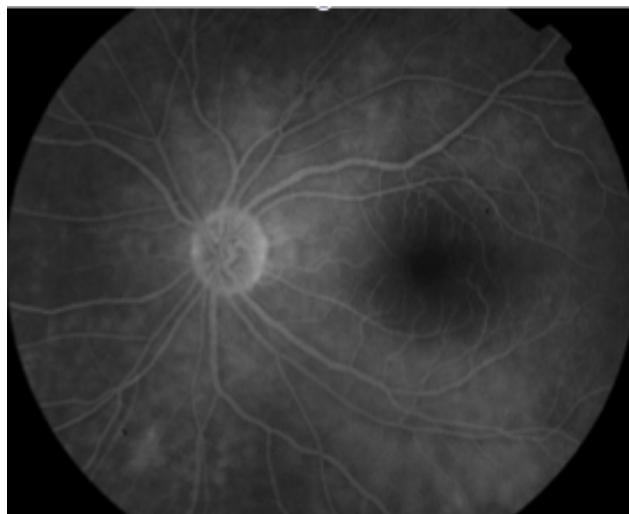
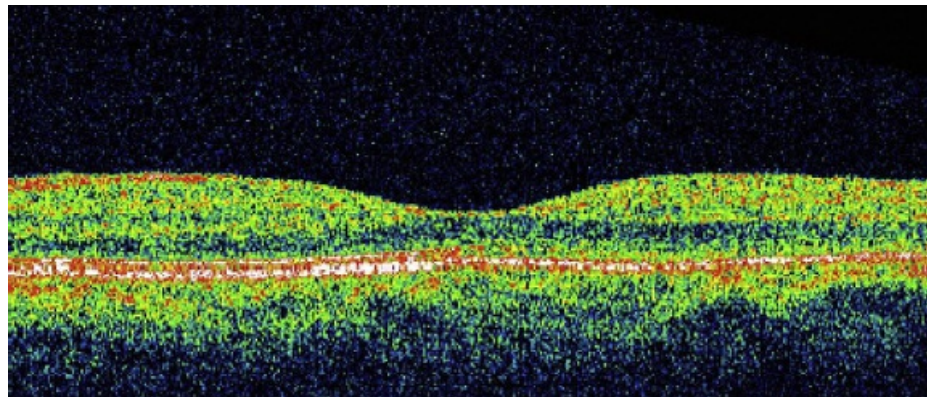


Diamox
Stéroïdes



6 mois
AV=10/10^e

Epaisseur
maculaire
centrale
= 205 μm



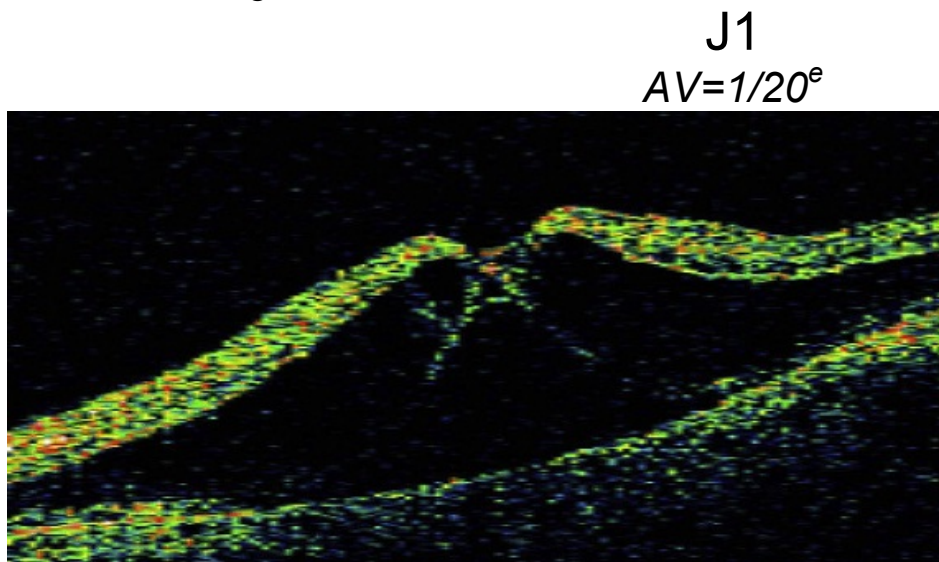
Buyukyildiz. Angiographie à la fluorescéine à J1

2^{ème} PATIENT : femme de 56 ans, sans antécédent

- Clinique :
 - Baisse d'acuité visuelle à 1/20^e à J1
 - Rares cellules en chambre antérieure, cornée claire, pas d'inflammation
- Aspects OCT (time domain) :
 - Décollement séreux rétinien
 - Œdème maculaire cystoïde avec épaisseur maculaire à 559 μ m
- Evolution :
 - Traitement par injection intravitréenne de triamcinolone 4mg/0,1mL
 - A 1 mois : acuité visuelle à 6/10^e
 - A 3 mois : acuité visuelle à 8/10^e et épaisseur maculaire à 208 μ m

⇒ PATIENT 2 : imagerie OCT

Epaisseur
maculaire
centrale
= 559 μ m

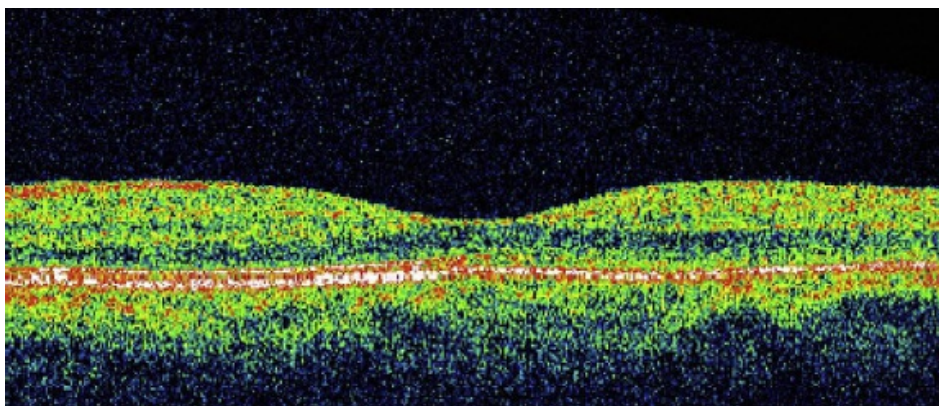


IVT
Triamcinolone



3 mois
AV=8/10^e

Epaisseur
maculaire
centrale
= 208 μ m



II.A - 2°) **DELYFER *et al*, 2011**

Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S, Zhang Q, Dalbon F, Colin J, Korobelnik JF.
Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery.

J Cataract Refract Surg 2011. 37(2):271-8.

[104]

- Série opératoire de 6 patients opérés de cataracte sans complication, le même jour, par un même opérateur
- Surdosage de 40 à 50 mg de céfuroxime (que le chirurgien utilisait pour la première fois)
- Lieu : patients référés en postopératoire au service d'ophtalmologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux (France)

- Examens systématiques à J1, J5 et J45 :
 - OCT avec épaisseur maculaire centrale
 - Angiographie à la fluorescéine
 - Pachymétrie
 - Comptage des cellules endothéliales
 - ERG (seulement à J45)

- Traitement topique : tobramycine, dexaméthasone, kerotolac trométhamine
- Aucun traitement complémentaire chirurgical (pas de lavage de chambre antérieure ni vitrectomie)

- Patients : 4 femmes, 2 hommes, âge moyen 76 ans (69 – 84 ans)
- Clinique à J1 :
 - Baisse d'acuité visuelle moyenne à J1 : 1,2/10^e (0,95 ± 0,40 LogMAR)
 - Tyndall 1 à 2+, fibrine en chambre antérieure, léger haze vitréen
 - Pachymétrie moyenne = 560 ± 51 µm ; 2 patients avec œdème cornéen
 - 2 patients avec hypertension oculaire (34 et 48 mmHg) traités par acetazolamide oral et apraclonidine topique

- Aspects OCT Spectral Domain (Spectralis HRA®, Heidelberg) à J1 (Fig. 1) :
 - Décollement séreux rétinien large
 - Œdème maculaire cystoïde dans les couches externes
 - Epaisseur moyenne à 843 ± 213 µm

- Autofluorescence à J1 normale
- Angiographie à la fluorescéine à J1 (Fig.2) : diffusion diffuse sans anomalie de perfusion rétinienne, aucun signe d'Irvine Gass

- Evolution :
 - Pas de traitement chirurgical
 - Amélioration rapide dès J5 de tous les paramètres :

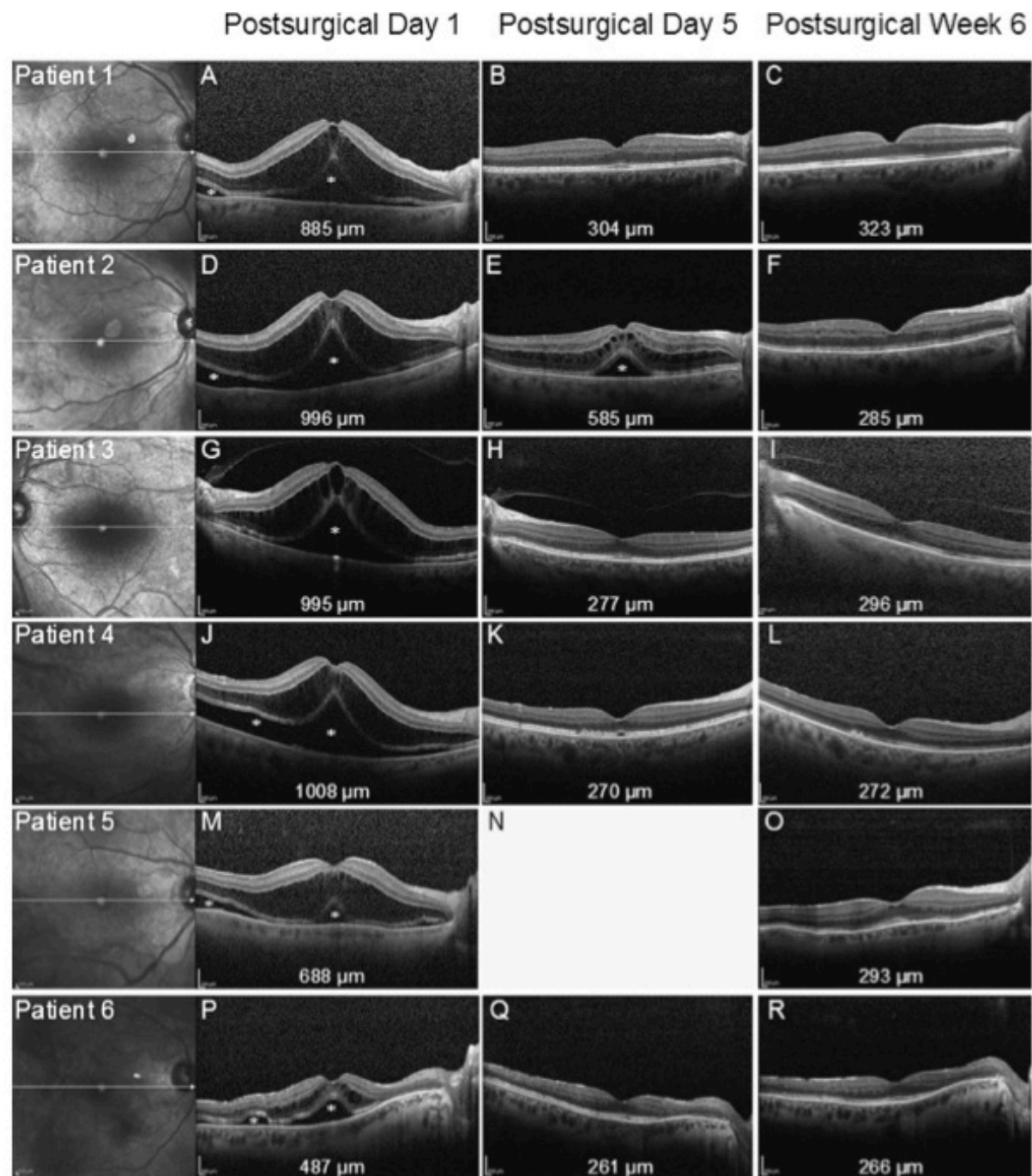
- ⇒ Acuité visuelle moyenne : 3/10^e (0,52 ±0,29 LogMAR)
- ⇒ Pas d'inflammation, PIO normale
- ⇒ OCT : amélioration du profil maculaire et épaisseur maculaire moyenne à 339 ±138 µm
- Quasi normalisation à J45 :
 - ⇒ Acuité visuelle moyenne : 8/10^e (0,09 ±0,06 LogMAR)
 - ⇒ 1 patient avec halos persistants
 - ⇒ Pachymétrie moyenne : 530 ±46 µm (- 5,6% par rapport à J1)
 - ⇒ Perte moyenne de cellules endothéliales par rapport à J1 de 319 cellules/mm² (-16%), et aggravation de 2 cornea guttata
 - ⇒ OCT (Fig. 1) : profil fovéolaire normal, épaisseur maculaire moyenne à 288 ±23 µm (pas de différence avec l'œil controlatéral)
- Sauf l'ERG scotopique à J45 : diminution moyenne de 32% de l'amplitude de l'onde b ; onde b normale en ERG photopique
 - ⇒ En faveur d'une altération de la jonction des photorécepteurs

Ci-dessous le tableau des données préopératoires et des résultats postopératoires à J1, J5, J45 pour les six patients :

	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5	Pt 6
Preoperative						
Age (y)	74	82	70	77	84	69
Sex	M	M	F	F	F	F
Involved eye	R	R	L	R	R	R
CDVA (logMAR)	0.40	0.20	0.10	0.40	0.40	0.50
Postoperative						
1 day						
CDVA (logMAR)	0.70	1.60	1.00	1.00	1.00	0.40
AC cells	1+	2+	1+	2+	1+	1+
AC flare	1+	2+	0	2+	1+	2+
Vitreous haze	1+	1+	<1+	<1+	<1+	1+
IOP (mm Hg)	34	48	20	12	12	18
CCT (µm)	503	556	594	580	626	500
ECC (/mm ²)	2198	2695	2375	1980	Edema	Edema
CMT (µm)	885	996	995	1008	688	487
5 days						
CDVA (logMAR)	0.40	1.00	0.50	0.50	MD	0.20
CMT (µm)	304	585	277	270	MD	261
6 weeks						
CDVA (logMAR)	0.10	0.10	0.05	0.05	0.20	0.05
CCT (µm)	470	509	580	574	555	494
ECC (/mm ²)	2008	2114	2299	1550	1302	1751
CMT (µm)	323	285	296	272	293	266
Contralateral CMT (µm)	306	308	298	281	286	192
ERG scotopic b-wave amplitude (µV)	104.0	96.0	69.4	56.9	101.0	NI

AC = anterior chamber; CCT = central corneal thickness; CDVA = corrected distance visual acuity; CMT = central macular thickness; ECC = endothelial cell count; ERG = electroretinography; IOP = intraocular pressure; MD = missing data; NI = not interpretable; Pt = patient

Delyfer, Fig.1 : Evolution des OCT maculaires pour les 6 patients à J1, J5, J45, avec leur épaisseur maculaire centrale

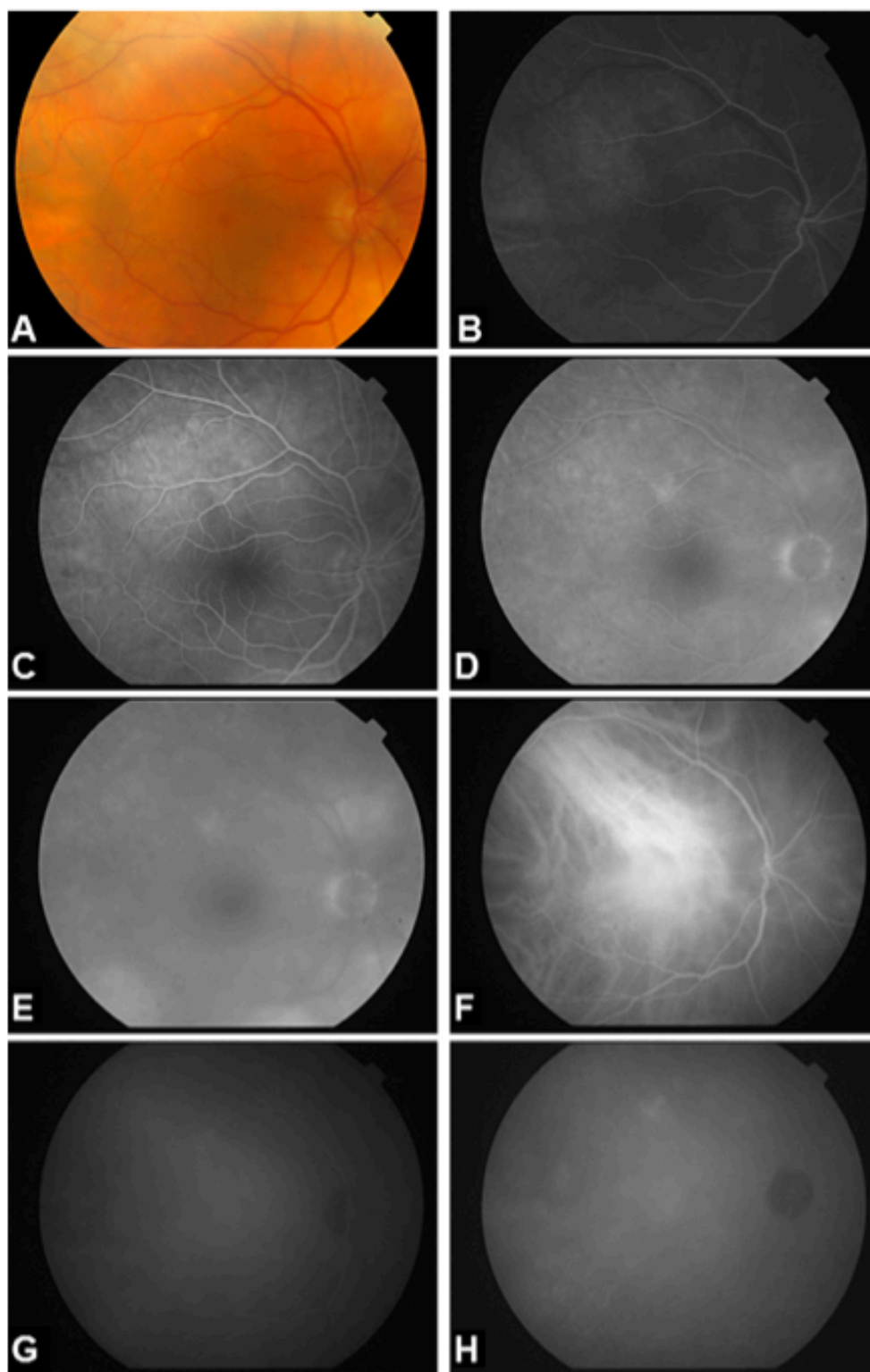


A J1 on observe un œdème maculaire avec macro logettes centrales, prédominant dans les couches externes, associé à un décollement séreux rétinien large ou rétinoshisis maculaire

On note la nette amélioration dès J5 avec normalisation chez les patients 1, 3, 6.

A J45 tous les profils maculaires sont normaux.

Delyfer, Fig.2 : Imagerie rétinographique du Patient n°1 à J1



- Fond d'œil (A) : flou dû à l'inflammation en chambre antérieure et au haze vitréen
- Angiographie à la fluorescéine (B-E) : diffusion inhomogène, perfusion vasculaire normale
 - Angiographie ICG (F-H) : perfusion choroïdienne normale

II.A - 3°) QURESHI *et al*, 2011

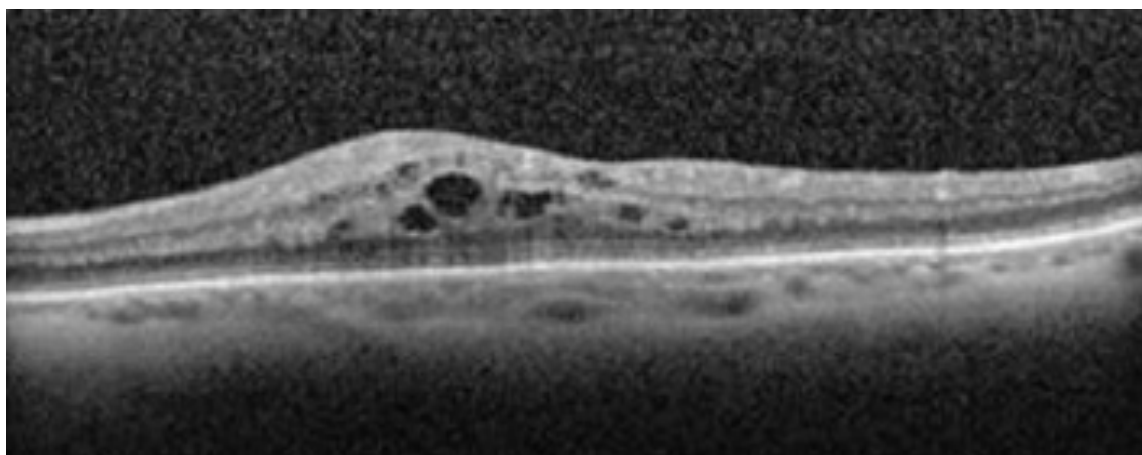
Qureshi F, Clark D.

Macular infarction after inadvertent intracameral cefuroxime.

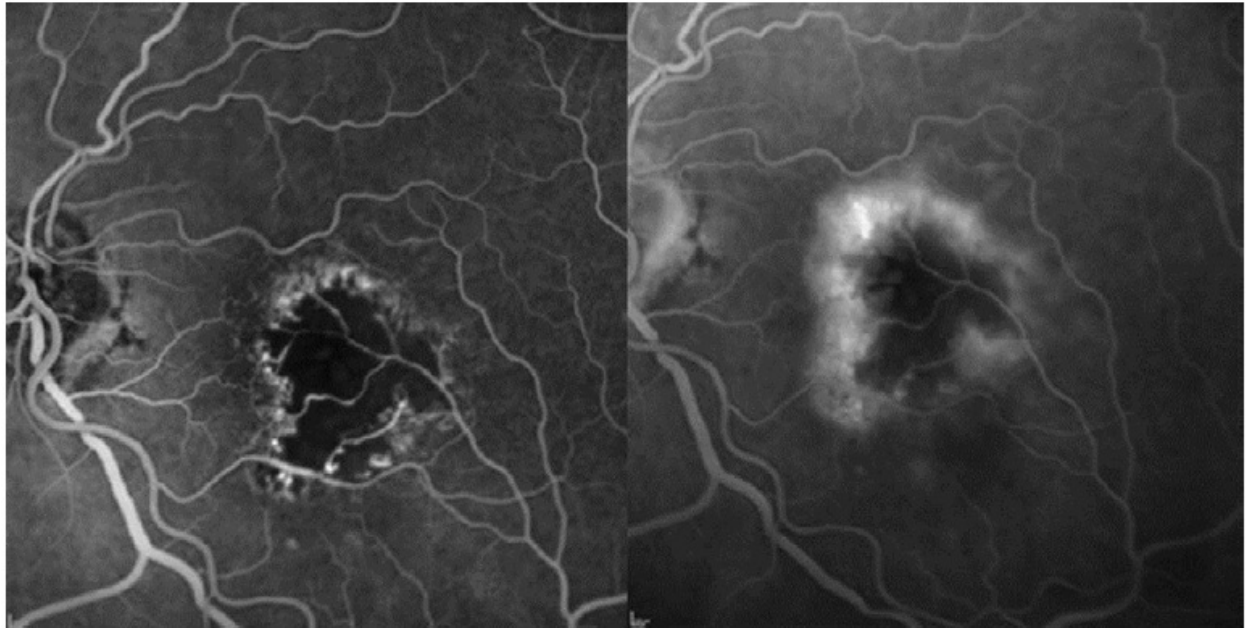
J Cataract Refract Surg 2011. 37(6):1168-9.

[105]

- Case report d'une patiente opérée de cataracte de l'œil gauche sans complication sous anesthésie sous-ténonienne
 - Surdosage de 62,5 mg de céfuroxime intracamérulaire (erreur de seringue avec une dose de céfuroxime 125 mg/1 mL prévue initialement dans le protocole pour une injection sous-conjonctivale)
 - Lavage de la chambre antérieure au BSS dans les minutes suivant l'erreur
 - Lieu : Aintree University Hospital, Liverpool (United Kingdom)
-
- Patiente : femme de 70 ans, antécédent d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie traitées
 - Clinique à J1 :
 - Amélioration de l'acuité visuelle corrigée de 1,6/10^e (pré-opératoire) à 3/10^e au trou sténopéique, stable à 1/15^e non corrigée
 - Œil blanc, Tyndall cellulaire 2+, PIO=22 mmHg
 - Fond d'œil : tortuosité vasculaire modérée avec une hémorragie punctiforme
 - Evolution postopératoire :
 - A J15 :
 - ⇒ Clinique :
 - Acuité visuelle non corrigée à 1/10^e
 - Œil calme, fond d'œil inchangé
 - ⇒ OCT (spectral domain) : œdème maculaire intrarétinien (Fig.1)
 - ⇒ Angiographie à la fluorescéine : ischémie maculaire avec diffusion tardive de fluorescéine (Fig.2)
 - ⇒ Traitement par une injection intravitréenne de triamcinolone 4mg/0,1mL



Qureshi, Fig.1. OCT à J15 : œdème intrarétinien



Qureshi, Fig.2. Angiographie à la fluorescéine de l'œil gauche : large zone avasculaire fovéale avec bordure hyperfluorescente sur le cliché à 29 secondes (gauche), et diffusion tardive sur le cliché à 10 minutes (droit)

- A 2 mois (1 mois ½ post IVT triamcinolone) :
 - ⇒ Acuité visuelle corrigée à 1,2/10^e
 - ⇒ OCT : disparition de l'œdème intrarétinien, épaisseur maculaire centrale de 274 µm
- A 4 mois :
 - ⇒ Acuité visuelle corrigée séquellaire à 1/20^e
 - ⇒ Fond d'œil : présence d'un vaisseau blanc sclérosé maculaire

II.B PRESENTATION DE 6 CAS CLINIQUES EXAMINES A L'HOPITAL FOCH

**Soumis au *Journal Français d'Ophtalmologie*
en février 2013**

Les six cas présentés ont été diagnostiqués à l'Hôpital Foch chez des patients adressés pour avis sur mauvaise récupération visuelle dans les suites de leur chirurgie de cataracte par phacoémulsification. La dilution finale et la dose précise de céfuroxime injectée en fin d'intervention n'ont pas pu être vérifiées a posteriori. Cependant leur présentation clinique et tomographique identique ou très similaire aux cas dus à un surdosage en céfuroxime publiés dans la littérature (cf II.A) ont permis de suspecter fortement le diagnostic de toxicité liée à la céfuroxime.

A noter que les quatre premiers cas sont issus du même opérateur, au même bloc opératoire. Les cas n°3 et n°4 ont en outre été opérés le même jour, lors de la même séance opératoire.

II.B - 1°) CAS N°1 :

Il s'agit d'une femme de 62 ans, emmétrope, avec une baisse d'acuité visuelle de l'œil droit à 5/10^e – Parinaud 2 en rapport avec une cataracte cortico nucléaire, qui s'est fait opérer en octobre 2011 de chirurgie de cataracte de son œil droit, par phacoémulsification avec mise en place d'un implant acrylique hydrophobe dans le sac. L'intervention s'est déroulée sans complication. Le protocole habituel comportait une injection intracaméculaire de céfuroxime d'une dose théorique de 1mg en fin d'intervention. La dose précise n'avait pas pu être vérifiée a posteriori.

A J1, son acuité visuelle était de 2/10^e – Parinaud 10. Elle ne présentait pas de signes inflammatoires, avec notamment une chambre antérieure et un vitré calmes.

La coupe OCT spectral domain (Spectralis HRA®, Heidelberg) fovéolaire à J1 (Fig.1) montrait un œdème maculaire central prédominant dans les couches externes, avec macro logettes fovéolaires, associé à un décollement séreux rétinien et à un foveoschisis postérieur. L'aspect est très similaire aux cas publiés dans la littérature.



Fig.1, Cas n°1 : coupe OCT à J1 postopératoire

Les clichés du fond d'œil, l'autofluorescence (Fig.2) et l'angiographie à la fluorescéine réalisés à J1 étaient sans particularités.

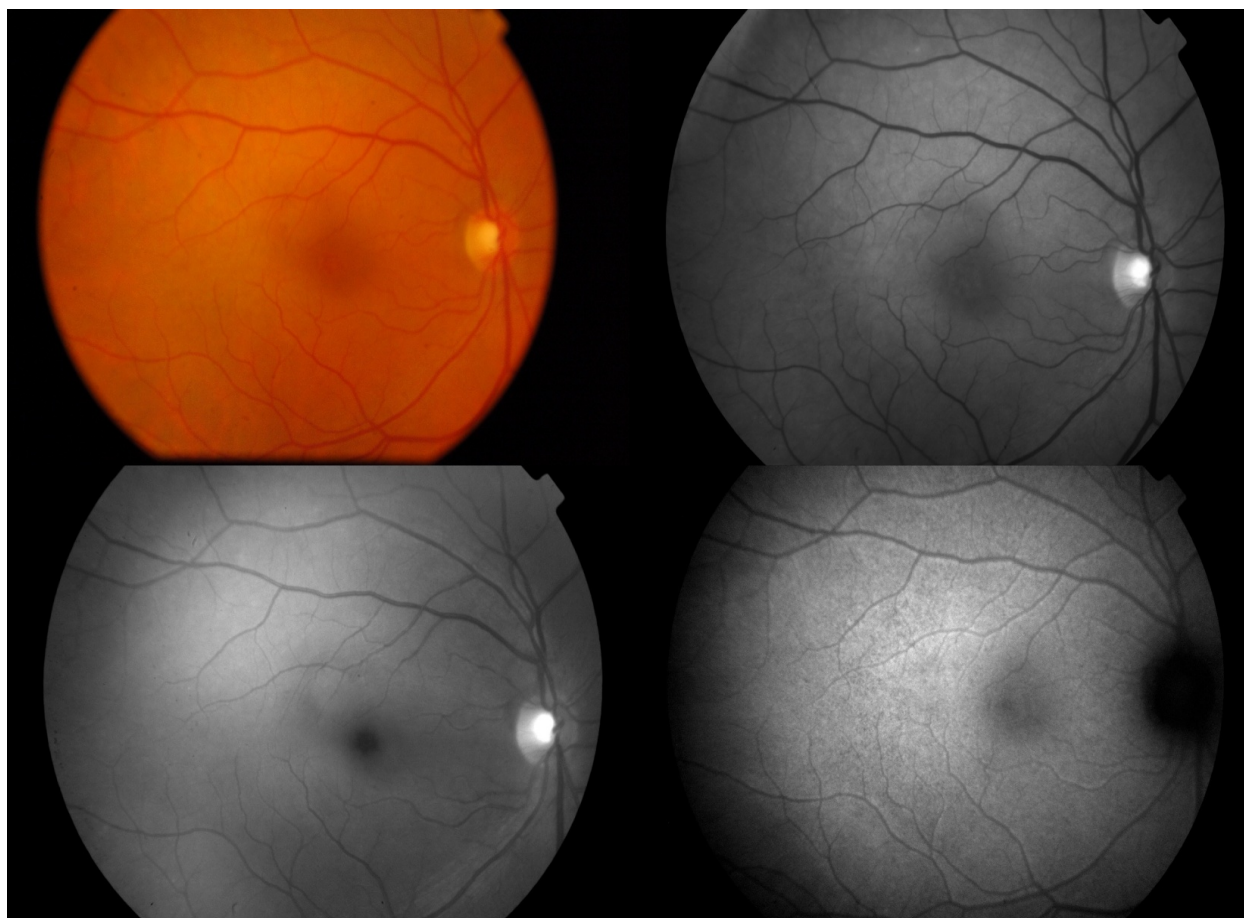


Fig.2, Cas n°1, de gauche à droite et de haut en bas : clichés couleur, vert, bleu, autofluorescence, à J1 postopératoire

L'angiographie à la fluorescéine (Fig.3) ne retrouvait pas de rupture des barrières hémato-rétiniennes ni de signe en faveur d'un syndrome d'Irvine Gass : remplissage vasculaire normal, absence de diffusion périfovéale ou d'hyperfluorescence papillaire.

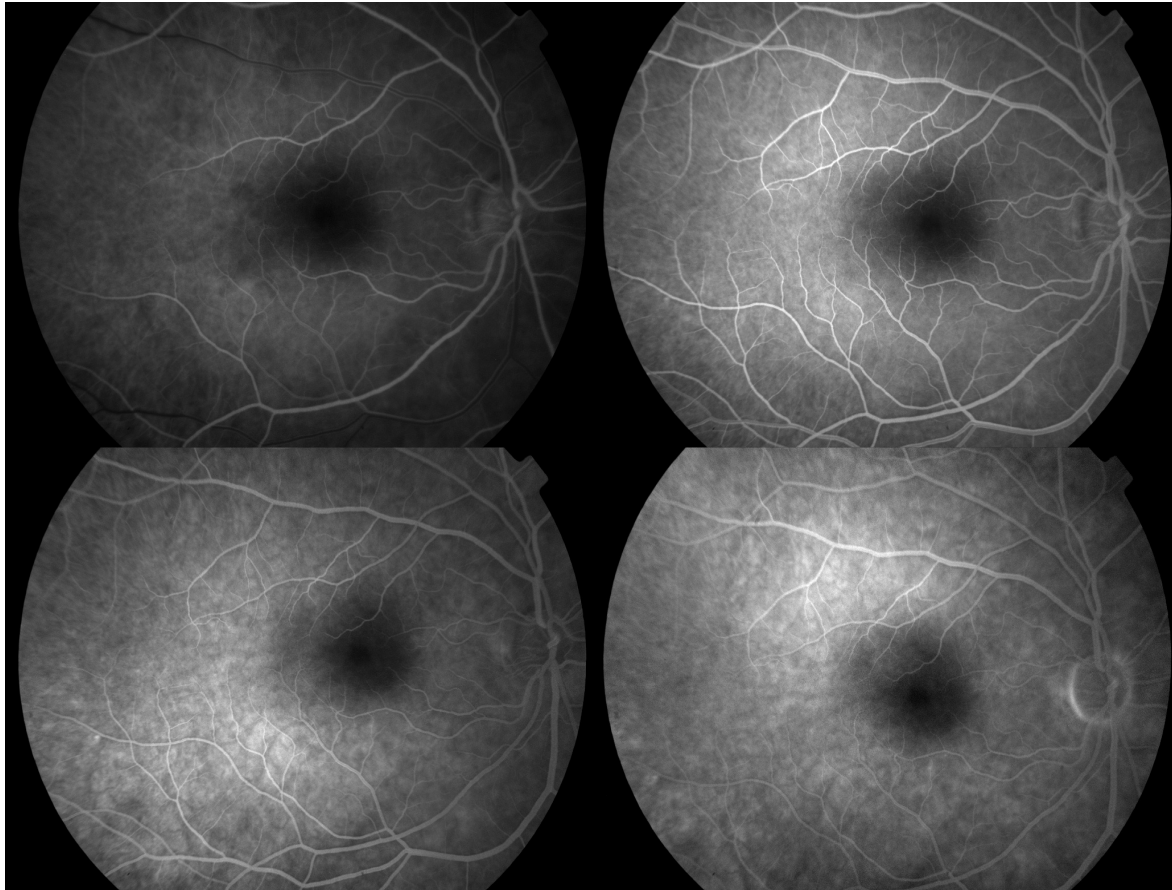


Fig.3, Cas n°1 : Angiographie à la fluorescéine à J1 postopératoire (de gauche à droite et de haut en bas : temps artériel précoce, temps veineux précoce, moyen et tardif)

L'angiographie au vert d'indocyanine n'avait pas été effectuée chez cette patiente. On ne disposait pas de clichés OCT antérieurs à l'intervention.

L'évolution a été rapidement favorable sous traitement topique associant anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Près d'un mois après l'intervention, l'acuité visuelle était remontée à 9/10^e – Parinaud 2, sans signes fonctionnels particuliers, avec quasi-normalisation de l'aspect maculaire en OCT (Fig.4). On retrouvait toutefois de fines altérations de l'épithélium pigmentaire séquellaires (Fig.4, flèche rouge).

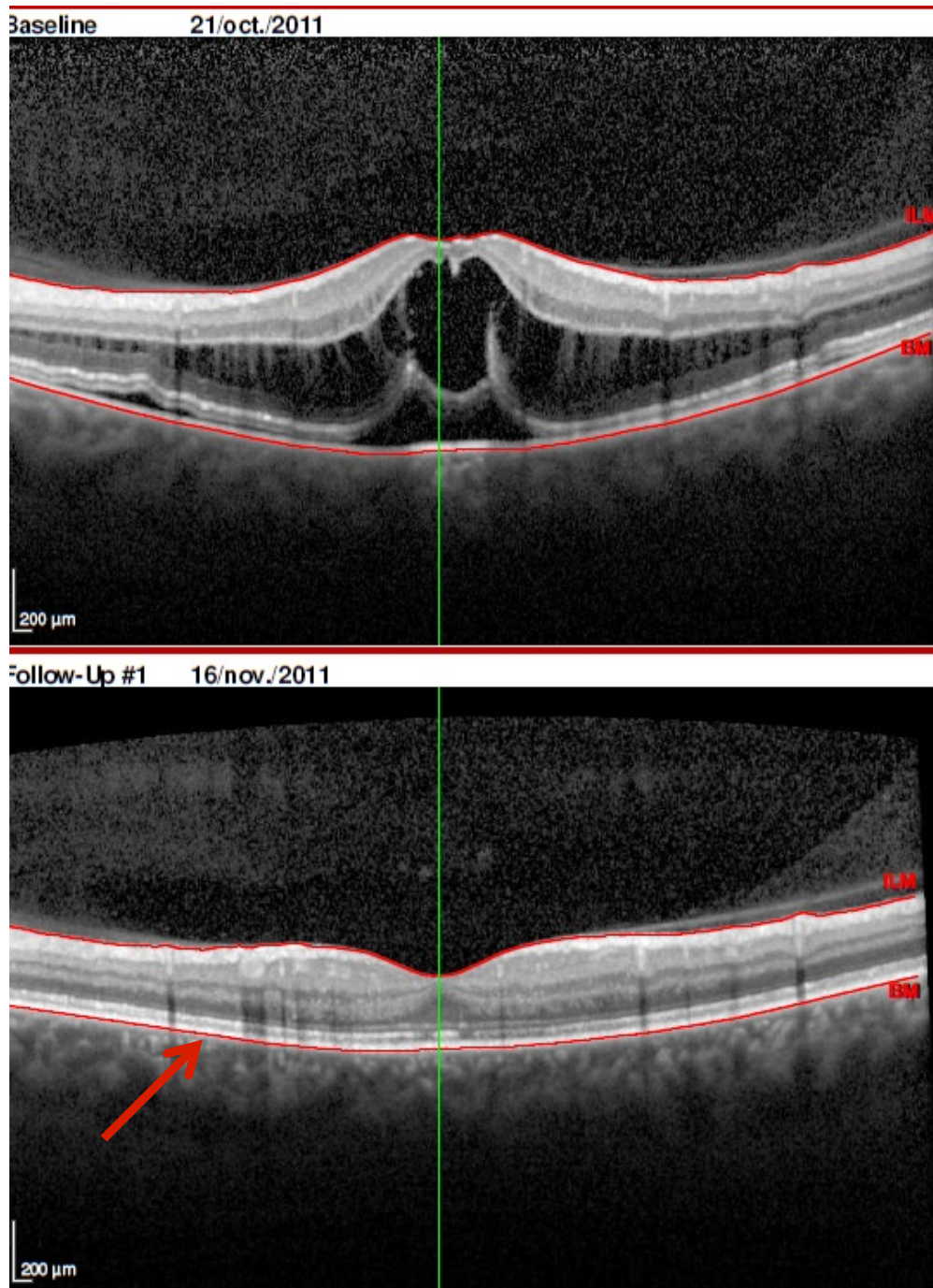


Fig.4, Cas n°1 : Follow-up et comparaison des coupes OCT à J1 (haut) et J26 (bas)

II.B - 2°) CAS N°2 :

Il s'agit d'une femme de 70 ans, emmétrope, adressée par son chirurgien ophtalmologiste fin 2011 à J1 de chirurgie de cataracte de l'œil gauche par phacoémulsification. L'intervention s'est compliquée d'une rupture capsulaire postérieure avec chute d'un fragment cristallinien dans le vitré. L'implantation s'est faite dans le sulcus. Une injection intracamérulaire de céfuroxime 1mg/0,1mL a été effectuée en fin d'intervention.

Son acuité visuelle préopératoire était à 5/10^e – Parinaud 2.

A J1, son acuité visuelle de l'œil gauche était de 1/10^e – < Parinaud 14. La chambre antérieure avait un Tyndall 1+ et on retrouvait un fragment cristallinien intravitréen à l'examen du fond d'œil.

La coupe OCT time domain fovéolaire à J1 (Fig.5) montrait un œdème maculaire large prédominant dans les couches externes, avec fovéoschisis postérieur et décollement séreux rétinien. A J2 on retrouve les macrologettes centrales et l'aspect classique d'œdème maculaire post.toxicité à la céfuroxime.

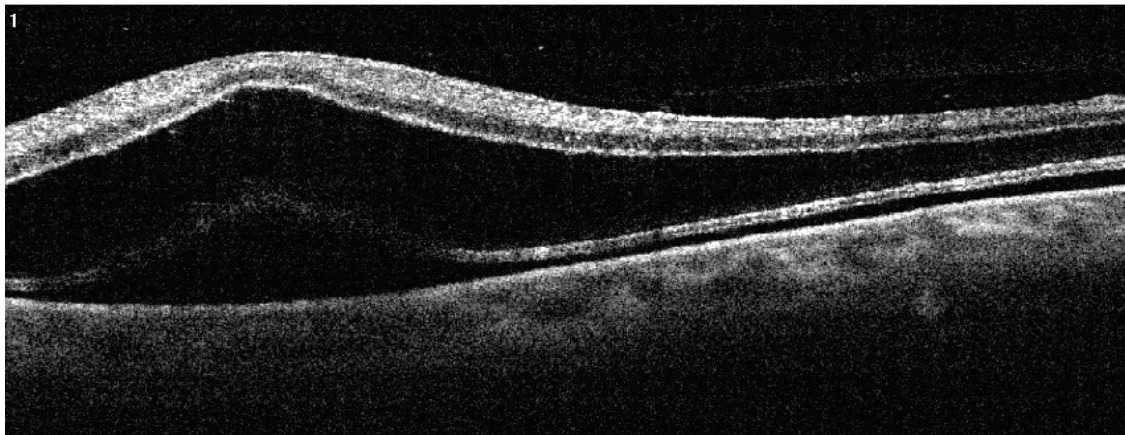


Fig.5, Cas n°2 : Coupe OCT à J1 postopératoire

La patiente a été réopérée à J2 d'une vitrectomie 3 voies avec fragmatome, alors que son acuité visuelle restait à 1/10^e.

L'évolution sous traitement topique associant anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens a été favorable. L'acuité visuelle était remontée à 6/10^e à J4 postopératoire (J2 après vitrectomie), avec quasi-normalisation de l'aspect maculaire en OCT (Fig.6) malgré la persistance d'un décollement séreux rétinien rétrofovéolaire.

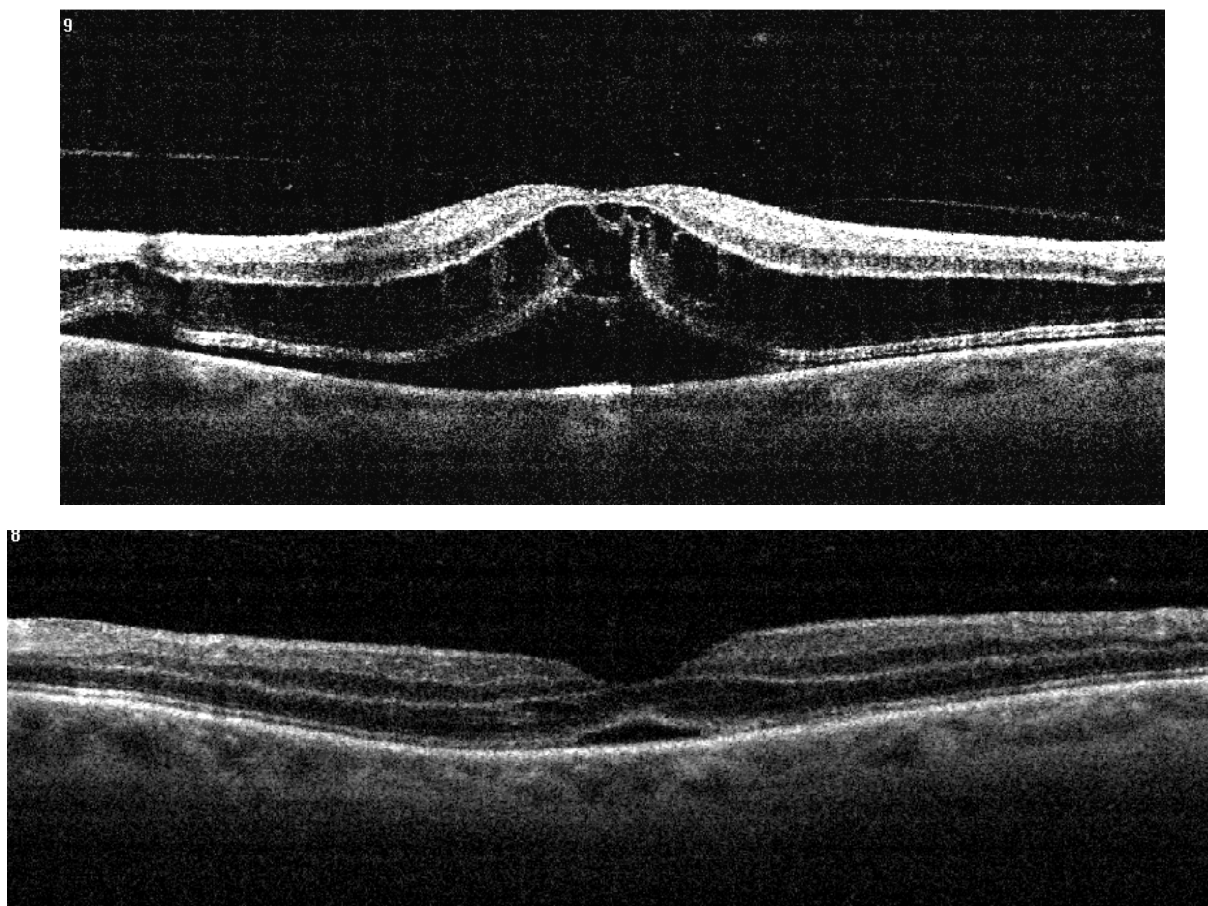


Fig.6, Cas n°2 : Coupes OCT à J2 (haut) et J4 (bas) postopératoire de cataracte

A un mois, l'acuité visuelle était remontée à 8/10^e – Parinaud 2 lent, sans signes fonctionnels particuliers. Nous ne disposons pas du cliché OCT de contrôle.

II.B - 3°) CAS N°3 :

Il s'agit d'une femme de 84 ans, emmétrype (longueur axiale 24,33mm), avec une meilleure acuité visuelle préopératoire de 1/10^e Parinaud 4 à l'œil droit et 2/10^e Parinaud 3 à l'œil gauche en rapport avec une cataracte cortico nucléaire dense bilatérale. La patiente présentait par ailleurs une maculopathie liée à l'âge bilatérale prédominant à droite, sans œdème maculaire ni atrophie en OCT. L'œil droit a été opéré de chirurgie de cataracte en juin 2012 avec récupération d'une acuité visuelle à 9/10^e Parinaud 2 à J1. L'œil gauche a été opéré en septembre 2012 par phacoémulsification avec mise en place d'un implant acrylique hydrophile dans le sac. L'intervention s'est déroulée sans complication. Une injection intracaméculaire de céfuroxime a été effectuée en fin d'intervention selon le protocole habituel d'une dose théorique de 1mg.

Au contrôle postopératoire à J2, son acuité visuelle de l'œil droit était de 2/10^e. L'examen retrouvait une cornée claire, un segment antérieur calme, une pression intra oculaire à 19 mmHg et un œdème maculaire au fond d'œil et à l'OCT.

La coupe OCT spectral domain (Spectralis HRA®, Heidelberg) fovéolaire réalisée à J2 (Fig.7) montrait un œdème maculaire central important prédominant dans les couches externes rétinienne, avec macro logettes fovéolaires, associé à un décollement séreux rétinien et à un foveoschisis postérieur. L'aspect est une nouvelle fois très similaire aux cas décrits précédemment et publiés dans la littérature.

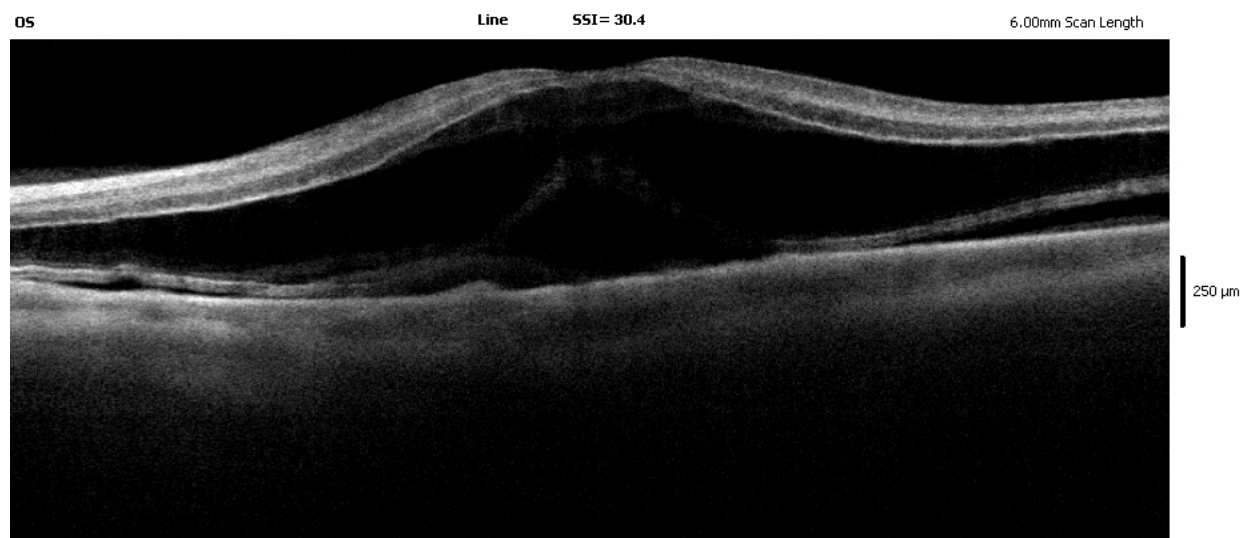


Fig.7, Cas n°3 : Coupe OCT à J2

L'évolution a été rapidement favorable sous traitement topique associant anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, et traitement oral par acétazolamide (arrêté à J3 après une pression abaissée à 11 mmHg) : acuité visuelle remontée à 6/10^e dès J3, normalisée à 10/10^e Parinaud 2 à J7.

A l'OCT on note une nette régression de l'œdème maculaire dès J3 (Fig.8) et quasi-normalisation de l'aspect maculaire à J7. On retrouvait toutefois de fines altérations séquellaires de l'épithélium pigmentaire et de la jonction segments internes – segments externes des photorécepteurs (Fig.9).

A 5 semaines post opératoires l'acuité visuelle était stable à 10/10^e Parinaud 2.

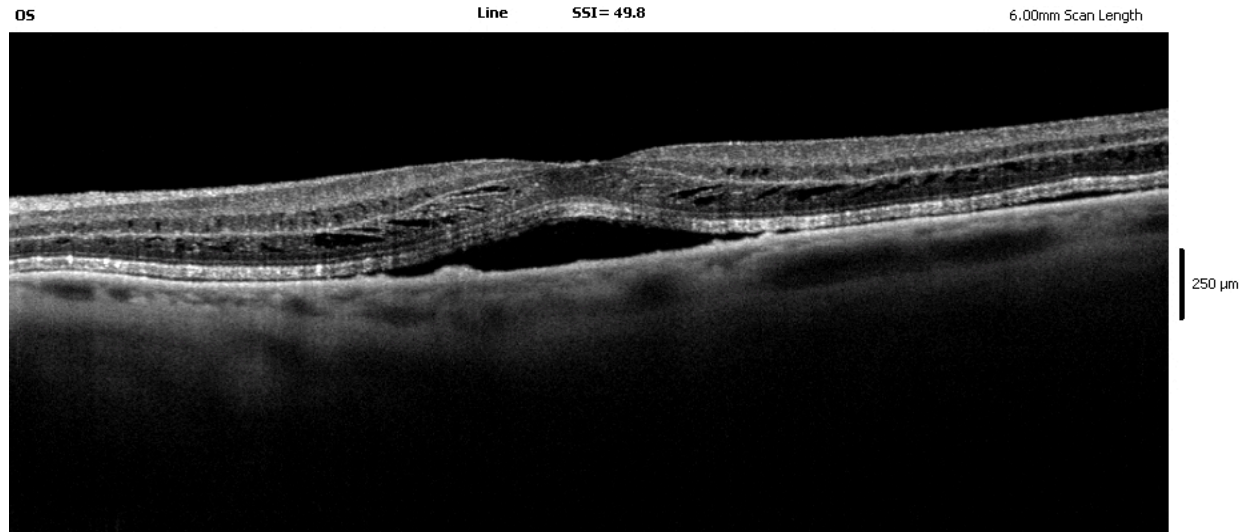


Fig.8, Cas n°3 : Coupe OCT à J3

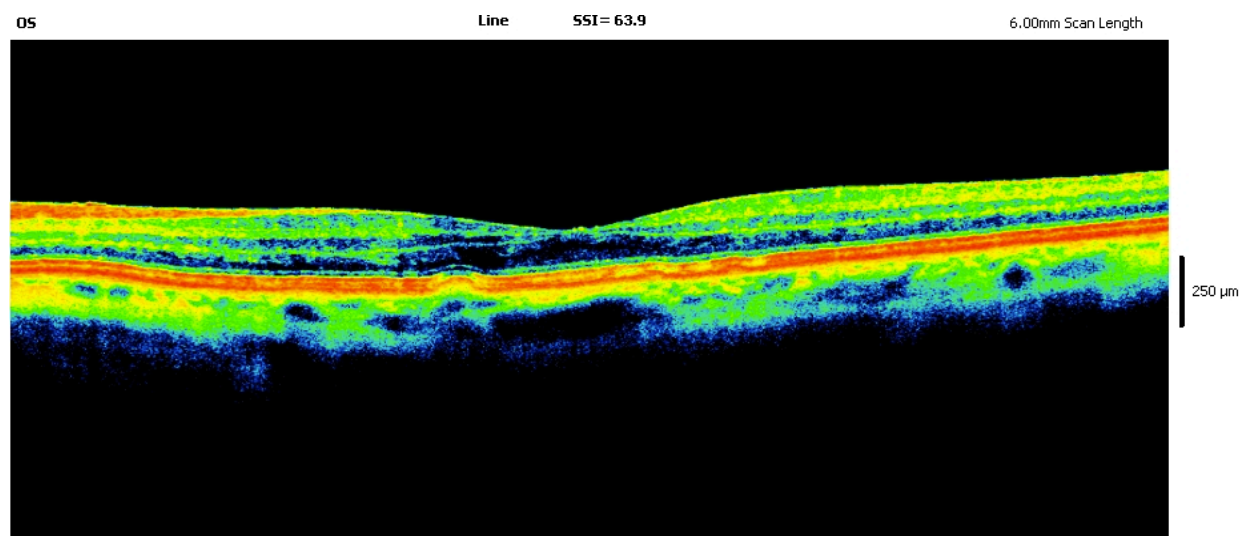


Fig.9, Cas n°3 : Coupe OCT à J7

II.B - 4°) CAS N°4 :

Il s'agit d'un homme de 60 ans, emmétrope (longueur axiale 24,97mm), avec une meilleure acuité visuelle pré opératoire de 5/10^e Parinaud 2 à l'œil gauche en relation avec une cataracte cortico nucléaire. Il a été opéré en septembre 2012 le même jour que la patiente du cas n°4 et par le même chirurgien, de chirurgie de cataracte de l'œil gauche par phacoémulsification avec mise en place d'un implant acrylique hydrophobe dans le sac. L'intervention s'est également déroulée sans complication avec injection intracaméculaire de céfuroxime à la dose théorique de 1mg en fin d'intervention.

A J2, son acuité visuelle de l'œil droit était de 1/20^e. L'examen retrouvait une cornée claire, un segment antérieur calme, une pression intra oculaire à 14 mmHg et un œdème maculaire au fond d'œil et à l'OCT.

La coupe OCT spectral domain (Spectralis HRA®, Heidelberg) fovéolaire réalisée à J2 (Fig.10) montrait un aspect similaire au cas n°3 décrit ci-dessus et aux cas publiés dans la littérature.

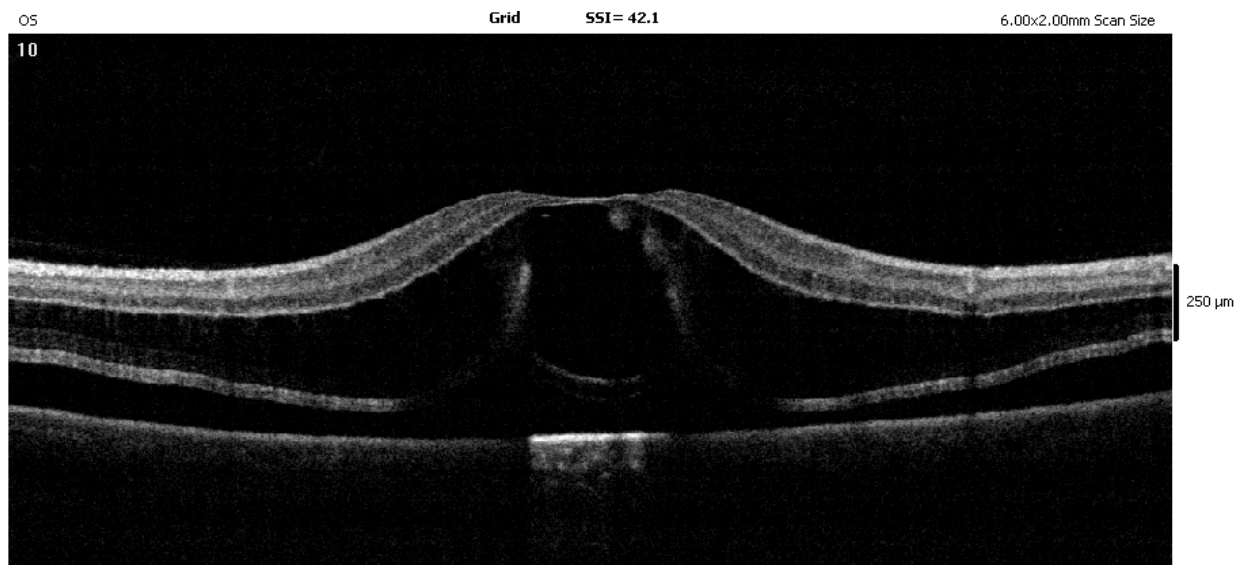


Fig.10, Cas n°4 : Coupe OCT à J2

L'évolution sous anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens topiques et acétazolamide oral a été plus lentement favorable que dans le cas n°3 : acuité visuelle de l'œil gauche à 1,5/10^e à J3, remontée à 4/10^e Parinaud 3 à J7 (arrêt de l'acétazolamide), puis 6/10^e Parinaud 2 lent à J10, 8/10^e à J24 et enfin 10/10^e faible Parinaud 2 deux mois après l'intervention.

A l'OCT la normalisation a été plus rapide avec nette régression de l'œdème maculaire dès J3 (Fig.11) et quasi-normalisation de l'aspect maculaire à J7 à l'exception de fines altérations au niveau de la jonction segments internes – segments externes des photorécepteurs (Fig.12). Ces altérations séquellaires sont cependant toujours présentes sur l'OCT à trois semaines post-opératoires (Fig.13).

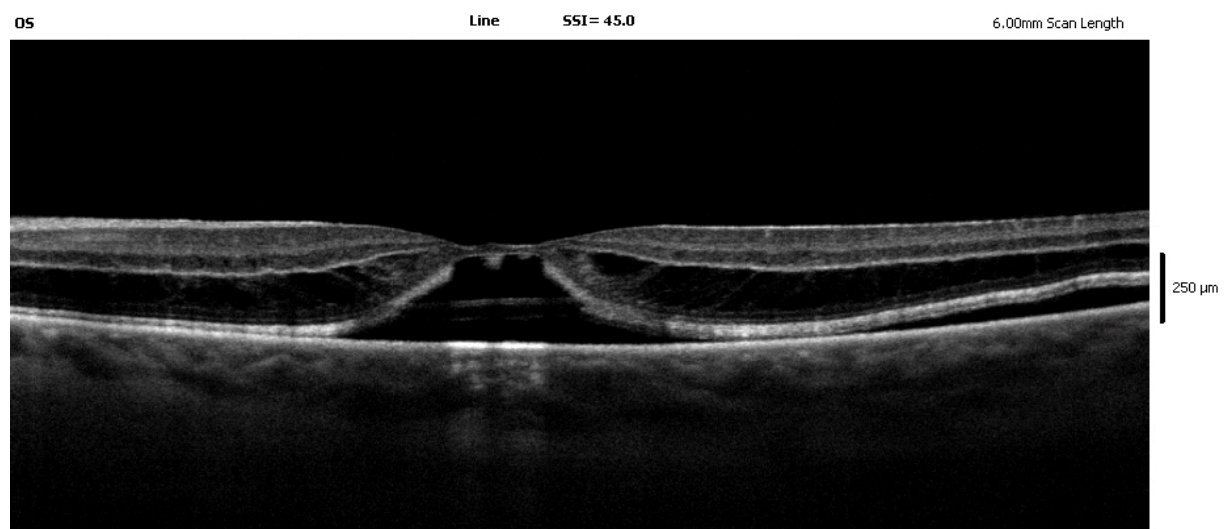


Fig.11, Cas n°4 : Coupe OCT à J3

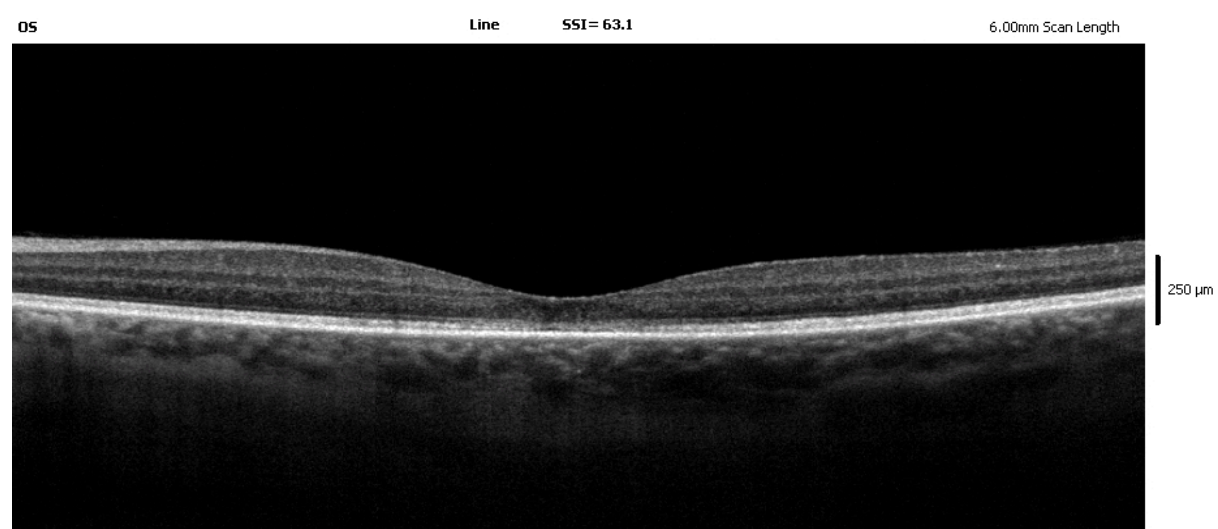


Fig.12, Cas n°4 : Coupe OCT à J7

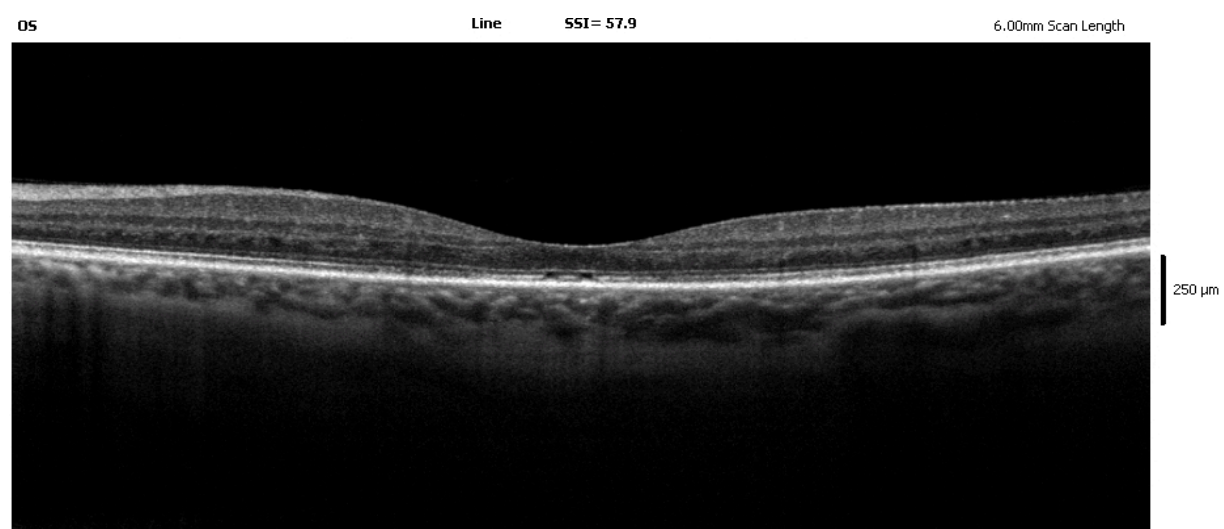


Fig.13, Cas n°4 : Coupe OCT à J24

II.B - 5°) CAS N°5 :

Il s'agit d'une femme de 58 ans, emmétrype, qui s'est fait opérer fin 2011 de chirurgie de cataracte de l'œil droit par phacoémulsification avec mise en place d'un implant acrylique dans le sac. L'intervention s'est déroulée sans complication. Une injection intracaméculaire de céfuroxime a été effectuée en fin d'intervention selon le protocole habituel d'une dose théorique de 1mg. La dose précise n'a pas pu être vérifiée a posteriori.

Son acuité visuelle préopératoire était à 4/10^e – Parinaud 2.

A J1, son acuité visuelle de l'œil droit était de 1/20^e. Un œdème cornéen empêchait l'accès au fond d'œil de manière aisée.

La coupe OCT time domain (Stratus®, Zeiss) fovéolaire réalisée à J8 (Fig.14) montrait un œdème maculaire fovéal avec amincissement fovéal et décollement séreux rétinien.

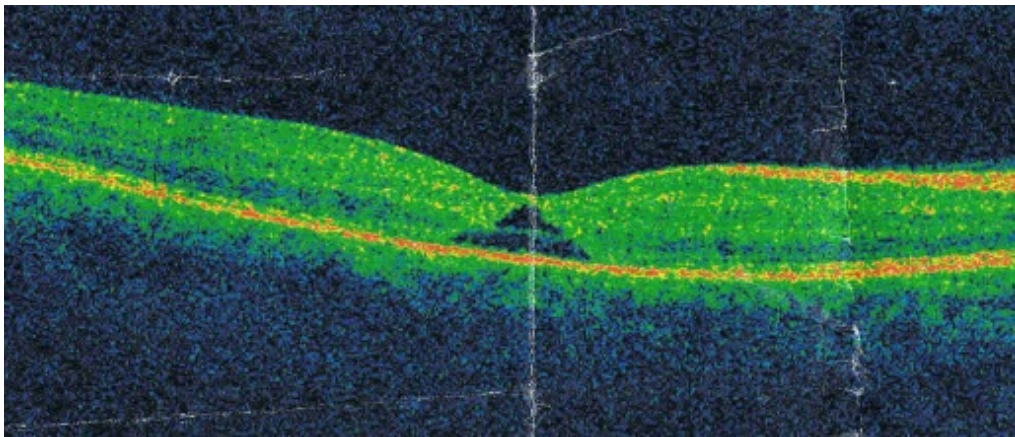


Fig.14, Cas n°5 : Coupe OCT Stratus® à J8 postopératoire

Cette patiente nous a été adressée devant l'absence d'amélioration de son acuité visuelle avec une acuité stable à 1/20^e un mois après l'intervention.

Les coupes OCT Stratus® (Fig.15) montraient la disparition du décollement séreux rétinien et l'absence de fluide intrarétinien, mais aussi une disparition de la ligne de jonction des segments internes et externes des photorécepteurs (flèche rouge) bien visible sur les coupes OCT Spectralis HRA® par comparaison avec l'œil controlatéral (Fig.16). Cette lésion explique la baisse d'acuité visuelle séquellaire.

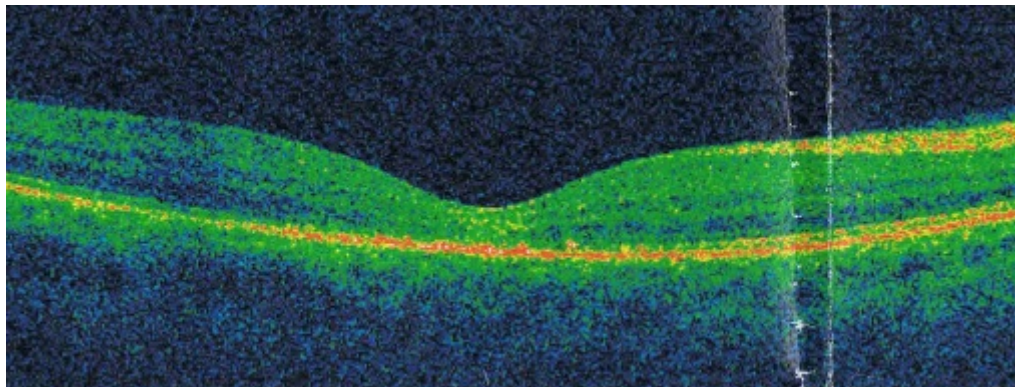


Fig.15, Cas n°5 : Coupe OCT Stratus® à J30 postopératoire

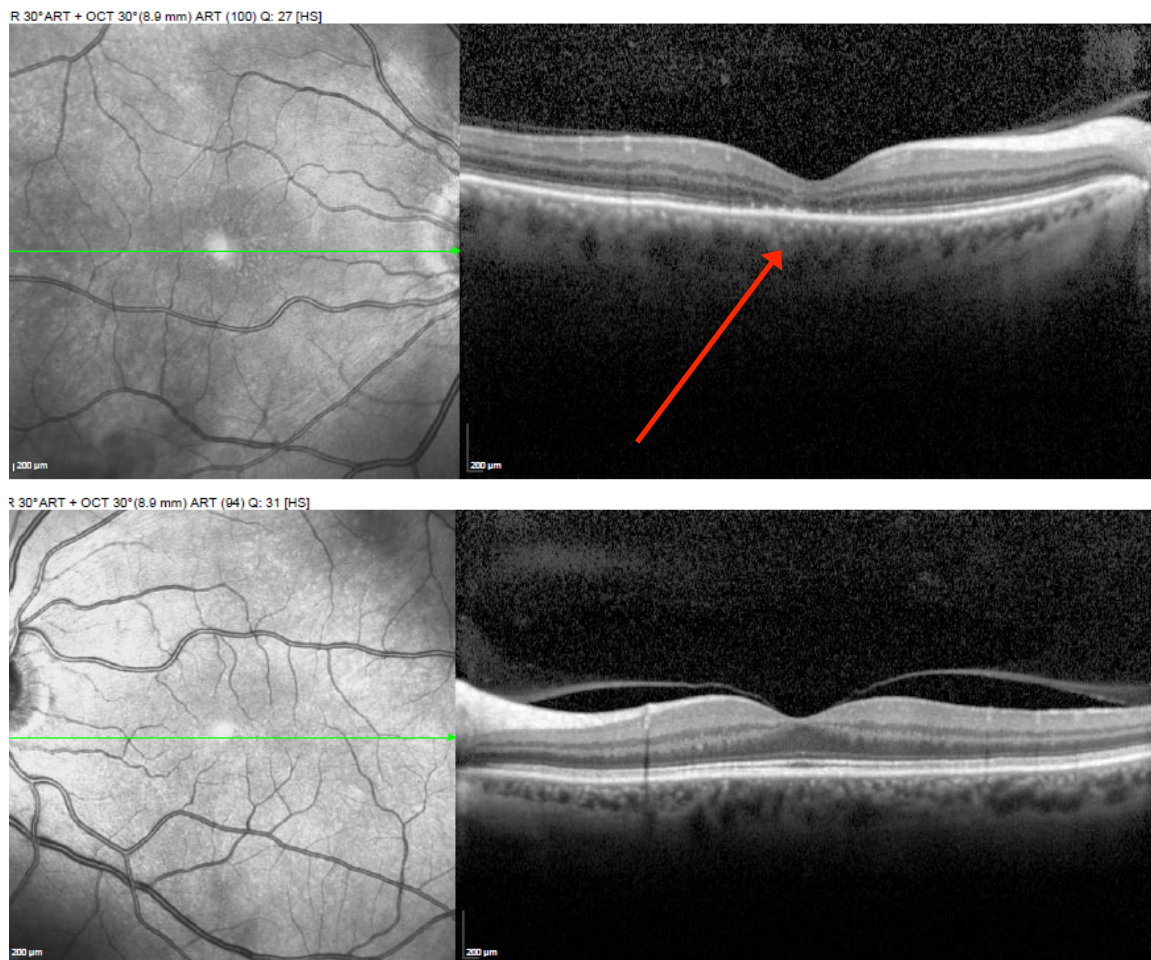


Fig.16, Cas n°5 : Coupes OCT Spectralis HRA® à J30 postopératoire, œil droit opéré (en haut) et œil gauche non opéré (en bas)

Les clichés d'autofluorescence retrouvaient une disparition de l'hypo autofluorescence fovéolaire témoins de la lésion fovéolaire séquellaire (Fig.17).

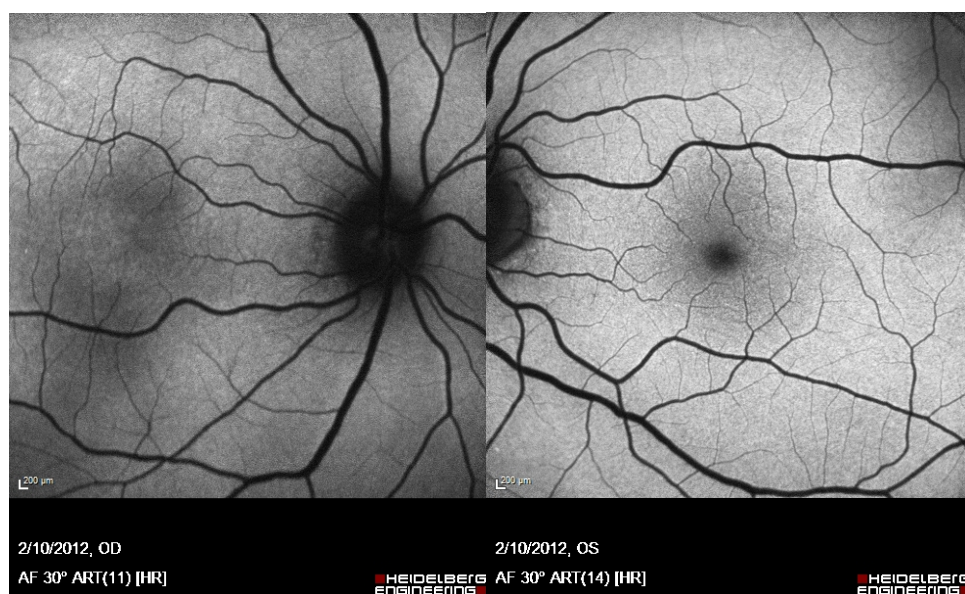


Fig.17, Cas n°5 : Autofluorescence à J30 postopératoire (œil droit opéré à gauche, œil gauche non opéré à droite)

L'angiographie à la fluorescéine un mois après l'intervention était sans particularité avec un remplissage vasculaire normal sans diffusion et aucun signe en faveur d'un syndrome d'Irvine Gass ou d'une ischémie maculaire (Fig.18).

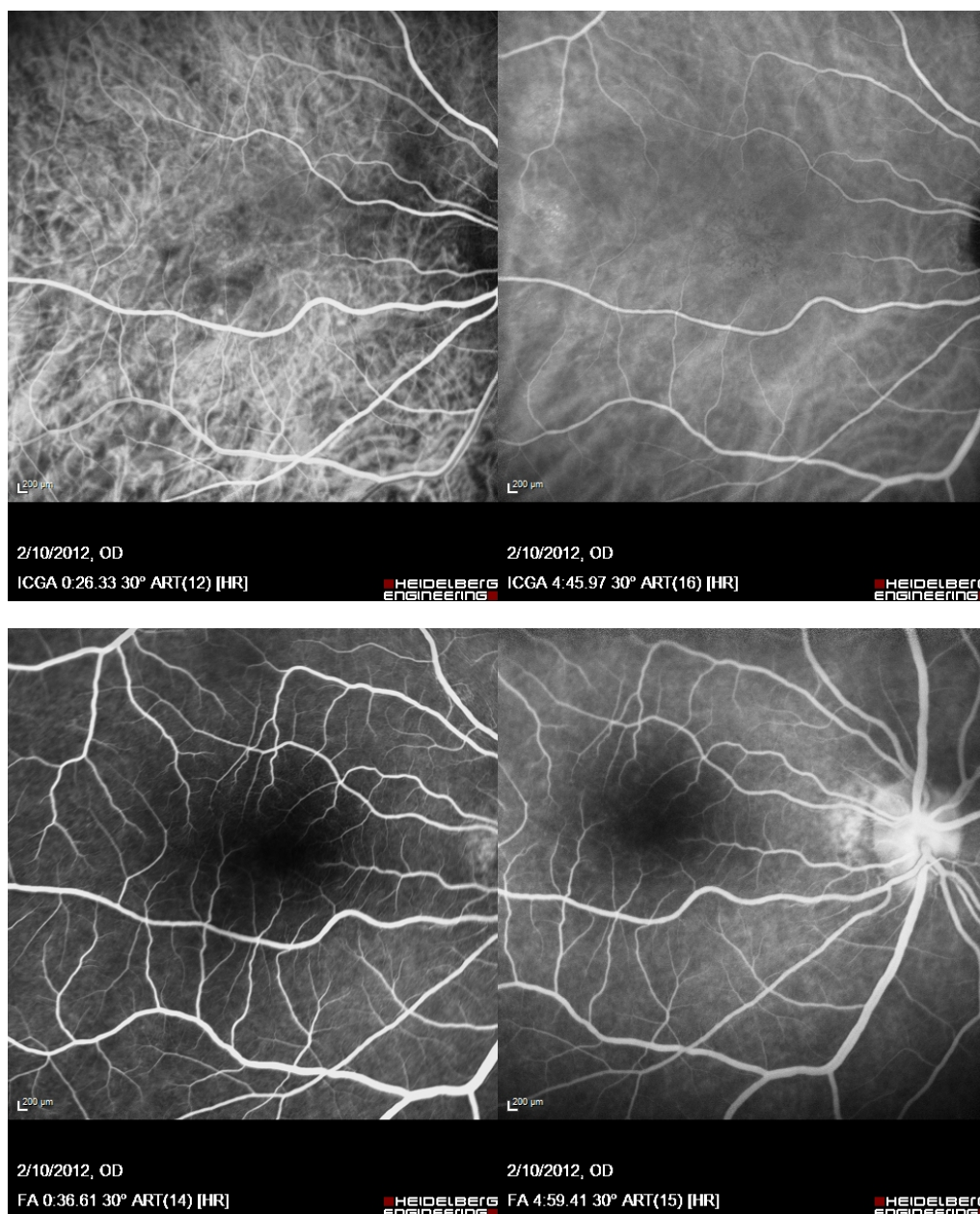


Fig.18, Cas n°5 : Angiographie à la fluorescéine à J30 postopératoire

II.B - 6°) CAS N°6 :

Il s'agit d'un homme de 67 ans, myope de -4,50 bilatéral, qui s'est fait opérer en mars 2012 de chirurgie Prelex de cristallin clair à visée réfractive de l'œil droit avec mise en place d'un implant multifocal diffractif dans le sac. Son acuité visuelle préopératoire était à 10/10^e – Parinaud 2. L'intervention s'est déroulée sans nécessiter d'ultrasons et sans complication. Une injection intracaméculaire de céfuroxime a été effectuée en fin d'intervention à la dose théorique de 1mg. La dose précise n'a pas pu être vérifiée a posteriori.

A J1, son acuité visuelle de l'œil droit était effondrée avec un important œdème cornéen empêchant l'accès au fond d'œil de manière aisée. A J3 on notait une nette diminution de l'œdème de cornée. Les autres données de l'examen n'ont pu être retrouvées.

Le patient nous a été adressé à un mois post opératoire pour avis sur une mauvaise récupération visuelle avec gêne visuelle de l'œil droit. L'acuité visuelle était alors de 7/10^e Parinaud 2 lent sans correction avec une cornée claire, un segment antérieur calme, une pression intraoculaire à 16 mmHg, et au fond d'œil des altérations de l'épithélium pigmentaire maculaire, avec un dépôt de matériel d'aspect réticulé (Fig.19). L'examen de l'œil adelphe retrouvait un segment antérieur et postérieur strictement normal. Un bilan complet tomographique et angiographique a alors été réalisé.

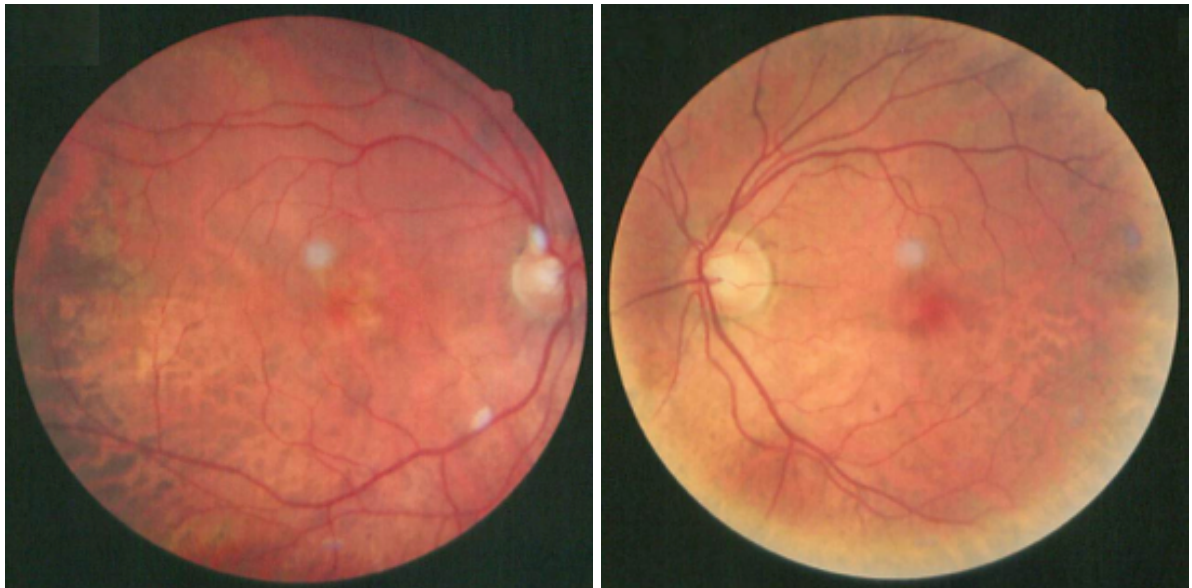


Fig. 19, Cas n°6 : Rétinographies couleur bilatérales à 1 mois (œil droit opéré à gauche, œil gauche non opéré à droite)

Les clichés en autofluorescence retrouvaient à l'œil droit des dépôts réticulés maculaires hyper autofluorescents avec un aspect fragmenté de la zone hypo autofluorescente fovéolaire (Fig.20), pour un aspect normal et homogène à l'œil gauche de cette zone hypo autofluorescente fovéolaire (Fig.21).

La coupe OCT spectral domain (Spectralis HRA®, Heidelberg) montrait à l'œil droit un amincissement maculaire fovéal avec une épaisseur centrale mesurée à 205 microns (Fig.23), ainsi qu'une atteinte de la ligne des photorécepteurs et une discrète atrophie de l'épithélium pigmentaire (Fig.20). L'examen controlatéral était normal avec une épaisseur centrale mesurée à 229 microns (Fig.21 et 23).

L'angiographie à la fluorescéine de l'œil droit retrouvait au niveau maculaire ces altérations pigmentaires hypo fluorescentes de distribution réticulée associées à des lésions hyper fluorescentes hétérogènes, sans diffusion aux temps tardifs (Fig.22). Elle était normale à l'œil gauche (Fig.21).

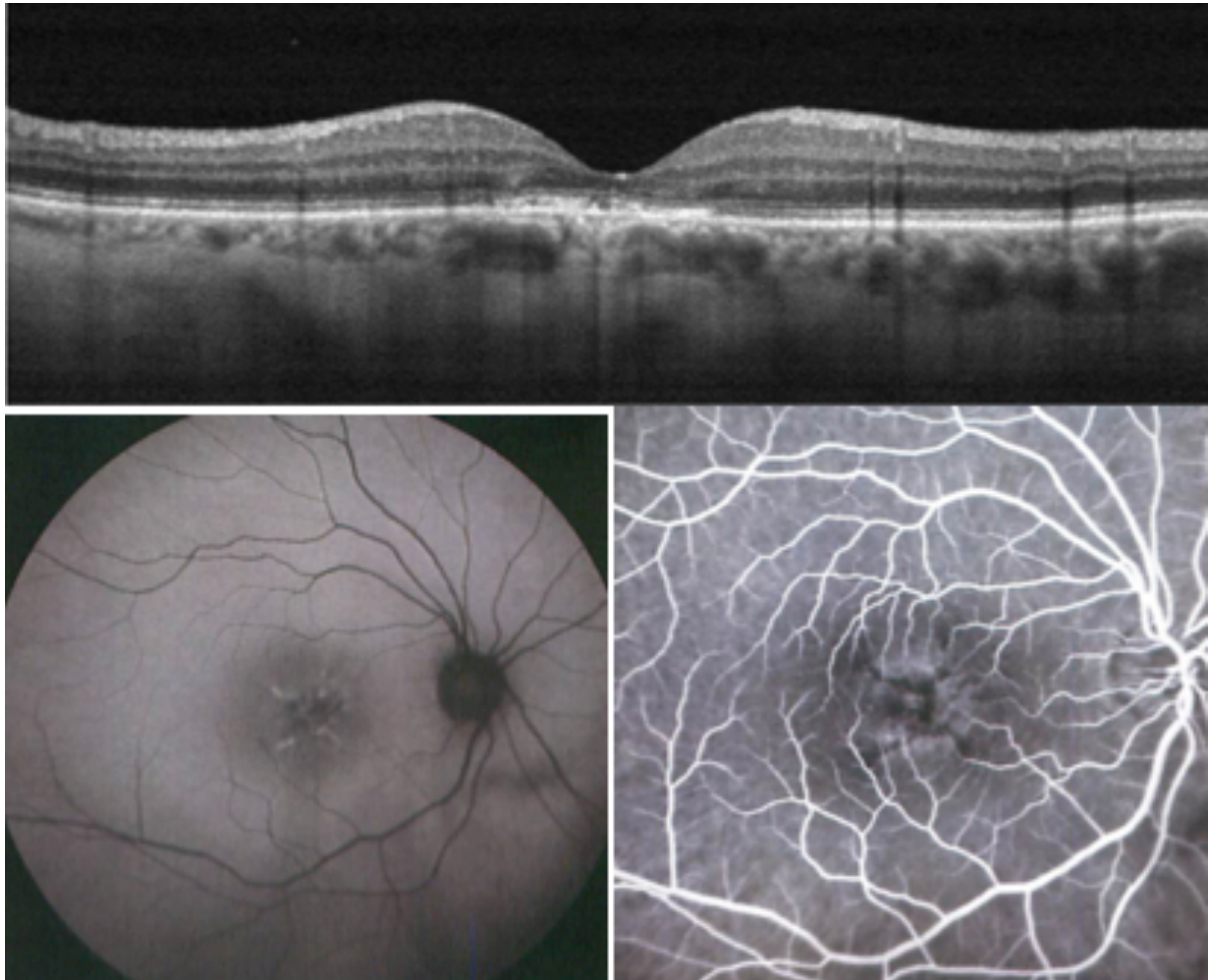


Fig.20, Cas n°6, œil droit (opéré), 1 mois.
Haut : Coupe OCT spectral domain. Bas gauche : cliché en autofluorescence.
Bas droite : angiographie à la fluorescéine, temps veineux.

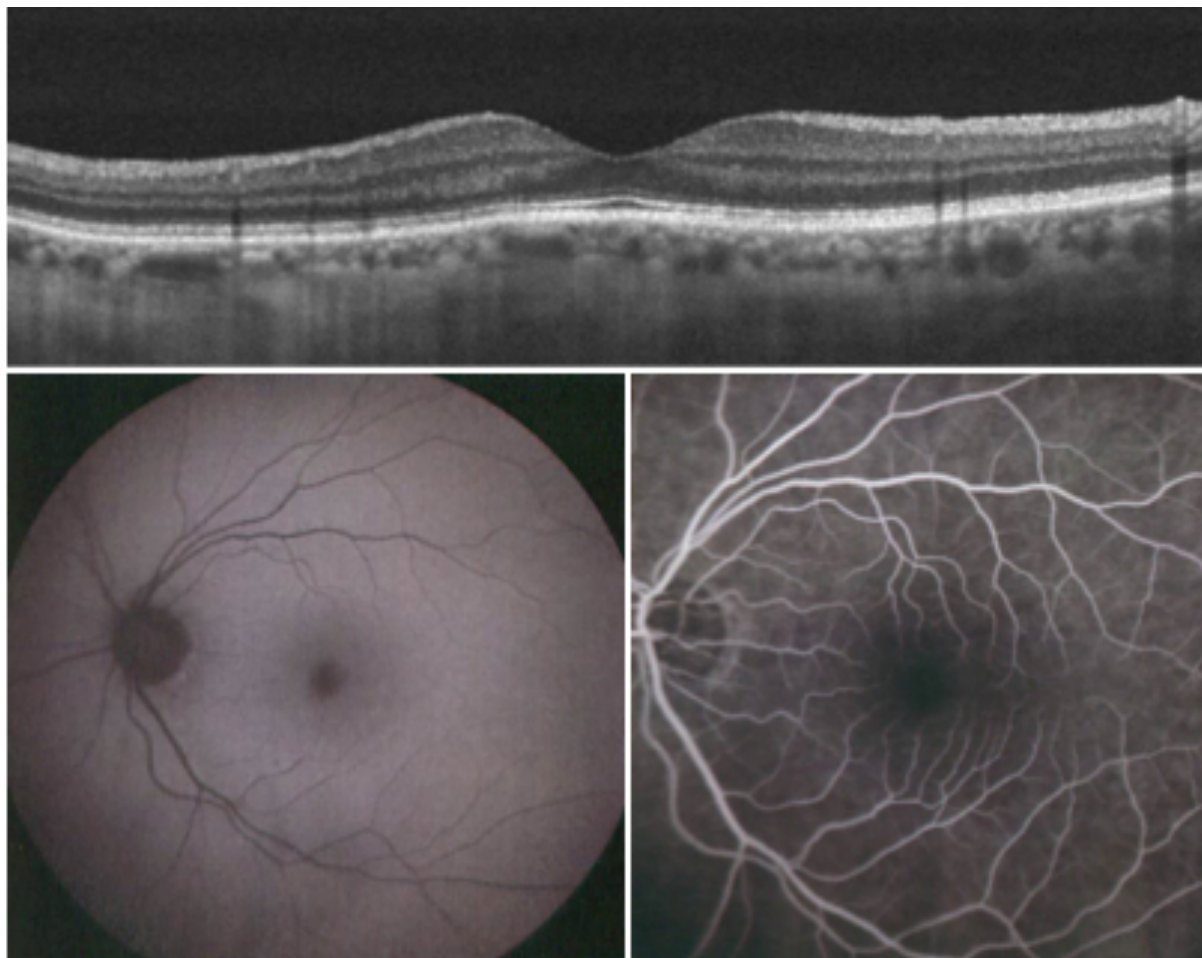


Fig.21, Cas n°6, œil gauche (non opéré), 1 mois.
 Haut : Coupe OCT spectral domain. Bas gauche : cliché en autofluorescence.
 Bas droite : angiographie à la fluorescéine. Aspect normal.

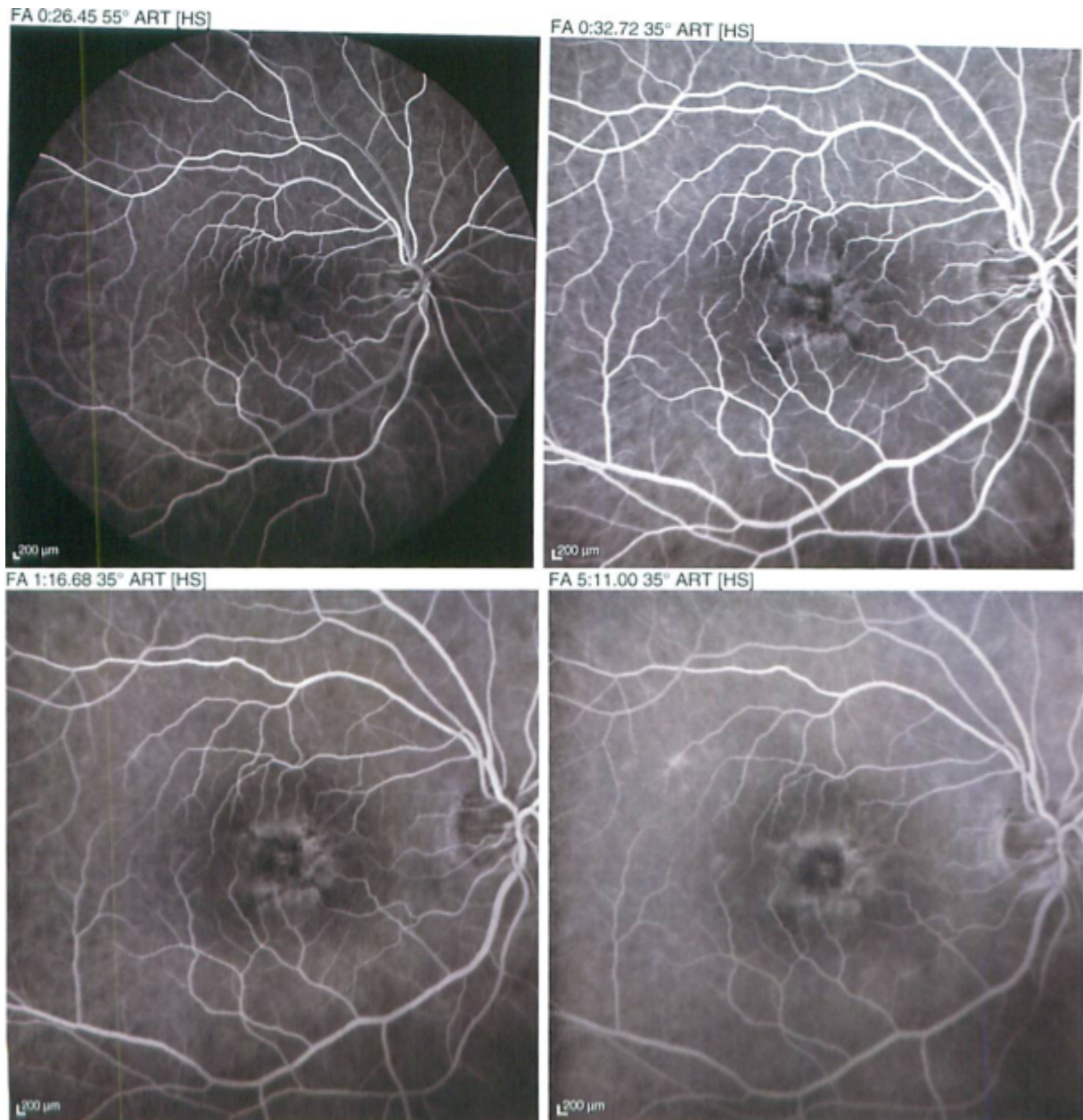


Fig.22, Cas n°6 : Angiographie à la fluorescéine de l'œil droit
Haut gauche : temps artériel. Haut droite : temps veineux précoce.
Bas gauche : temps veineux. Bas droite : temps veineux tardif.

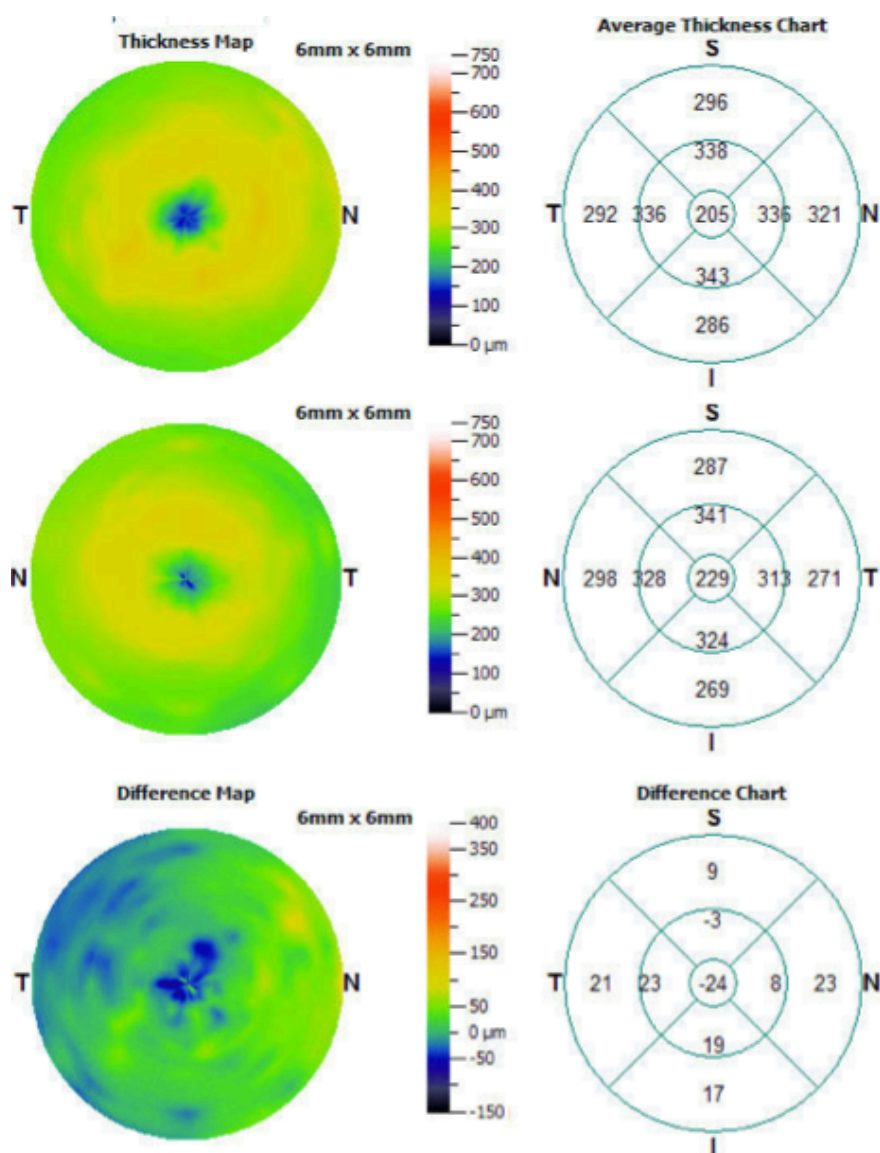


Fig.23, Cas n°6 : cartes OCT d'épaisseur maculaire (en microns).
Haut : œil droit. Milieu : œil gauche. Bas : différence entre l'œil gauche et l'œil droit.

Chez ce patient il s'agissait donc d'un diagnostic rétrospectif assez tardif de maculopathie toxique liée à la céfuroxime, au vu de l'anamnèse en notre possession et des caractéristiques tomographiques et rétinographiques rétinienne.

II.C DESCRIPTION CLINIQUE ET TOMOGRAPHIQUE DE L'ENTITÉ

La toxicité maculaire aiguë par surdosage en céfuroxime intracaméculaire est une pathologie décrite récemment dans la littérature dans les articles que nous venons de détailler, illustrée par de nouveaux cas cliniques comme ceux que nous venons de présenter.

Voici donc une synthèse des caractéristiques cliniques, tomographiques, angiographiques, électrophysiologiques, initiales et de leur évolution, que l'on peut déduire de ces case report, et formant la description « classique » de la toxicité rétinienne à type d'œdème maculaire post-céfuroxime, et cornéenne de la céfuroxime.

- Les PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES pouvant être retenues pour définir ces cas de toxicité de la céfuroxime sont les suivantes :
 - Pharmacocinétique avec **atteinte précoce dès J1** :
 - Baisse d'acuité visuelle
 - Tyndall faible à modéré de chambre antérieure, hyalite faible
 - Hypertonie oculaire
 - Fond d'œil normal (sauf en cas d'ischémie maculaire : tortuosité vasculaire et hémorragie punctiforme)
 - Evolution clinique :
 - **Amélioration spontanée**, ou sous divers traitements : stéroïdes par voie générale, anti inflammatoires non stéroïdiens, acétazolamide par voie générale, injection intra vitréenne de triamcinolone
 - **Amélioration quasi constante** avec récupération d'un œil calme, d'un tonus oculaire normal, et d'une acuité visuelle excellente
 - Risque en cas de très forte dose et d'ischémie maculaire d'une absence d'amélioration avec baisse d'acuité visuelle séquellaire
 - Existence d'une relation de **dose-dépendance**
 - Survenue favorisée par une rupture capsulaire postérieure, même à dose normale ?

- Les **PRINCIPALES CARACTERISTIQUES TOMOGRAPHIQUES** pouvant être retenues pour définir ces cas de toxicité de la céfuroxime sont les suivantes :
 - **Dès le lendemain de la chirurgie et dans la première semaine postopératoire :**
 - **Œdème maculaire cystoïde** situé dans les couches externes rétinienne
 - Macro-logettes centrales
 - Décollement séreux rétinien central plus ou moins étendu
 - Fovéo ou rétino-schisis maculaire externe plus ou moins étendu
 - **Amélioration constante** des signes vus à l'OCT en quelques jours :
 - **Quasi normalisation du profil maculaire en 5 à 10 jours**
 - Disparition en moins d'un mois dans la majorité des cas
 - **Risque de séquelles à long terme :**
 - Altérations de la ligne des photorécepteurs
 - Altérations au niveau de l'épithélium pigmentaire

- Les **PRINCIPALES CARACTERISTIQUES EN AUTOFLUORESCENCE** pouvant être retenues pour définir ces cas de toxicité de la céfuroxime sont les suivantes :
 - **Disparition ou altération de l'hypoautofluorescence fovéale normale** liée au pigment xanthophylle
 - Possibilité de dépôts hyperautofluorescents maculaires de distribution réticulée

- Les **PRINCIPALES CARACTERISTIQUES ANGIOGRAPHIQUES** pouvant être retenues pour définir ces cas de toxicité de la céfuroxime, retrouvées avec l'angiographie à la fluorescéine, sont les suivantes :
 - Précocement, absence de rupture des barrières hémato-rétiniennes : remplissage vasculaire normal sans diffusion
 - A moyen et long terme, possibilité de dépôts de matériel au niveau maculaire, avec une distribution plus ou moins réticulée, associés à des lésions hyperfluorescentes ne diffusant pas
 - Risque d'ischémie maculaire : zone avasculaire fovéolaire avec bordure hyperfluorescente de diffusion tardive

L'angiographie au vert d'indocyanine ne semble pas retrouver d'anomalie particulière au niveau de la cinétique de remplissage vasculaire choroïdien, même si elle n'a été que rarement pratiquée dans le bilan des cas décrits.

- Les **PRINCIPALES CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES** pouvant être retenues pour définir ces cas de toxicité de la céfuroxime sont les suivantes :
 - ERG scotopique tardif (J45): diminution moyenne de 32% de l'amplitude de l'onde b ;
 - ERG photopique : onde b normale
 - ⇒ En faveur d'une altération de la jonction des photorécepteurs
- La toxicité de la céfuroxime n'est en outre pas uniquement maculaire mais aussi **cornéenne endothéliale**. Les principales caractéristiques que l'on peut retrouver avec les examens complémentaires cornéens en cas de toxicité de la céfuroxime sont les suivants :
 - Pachymétrie : augmentation transitoire modérée de l'épaisseur cornéenne centrale (environ 5% d'augmentation)
 - Microscopie spéculaire : diminution du nombre de cellules endothéliales (environ 16% de perte à 6 semaines)
- On retiendra particulièrement les signes suivants permettant de **différencier** cette toxicité rétinienne de la céfuroxime d'un **syndrome d'Irvine Gass** :
 - Atteinte extrêmement précoce dès J1 avec régression rapide spontanée ou sous traitement des signes (exceptés les cas les plus graves avec infarctus maculaire)
 - Aspect tomographique caractéristique (voir ci-dessus)
 - Au stade d'œdème maculaire, pas de rupture des barrières hémato-rétiniennes à l'angiographie à la fluorescéine : absence de remplissage des logettes, absence de diffusion périfovéale, absence d'hyperfluorescence papillaire

II.D DISCUSSION

L'utilisation croissante d'antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire en fin d'intervention de chirurgie de cataracte est un fait à ce jour inéluctable, principalement en Europe mais aussi à plus faible échelle aux Etats-Unis, encouragé par les recommandations récentes des autorités sanitaires françaises et de sociétés savantes européennes comme l'ESCRS. En effet plusieurs études citées auparavant ont montré son rôle bénéfique dans la prévention de l'endophtalmie postopératoire, complication gravissime après chirurgie oculaire en terme de pronostic visuel. Cet usage de la céfuroxime est donc aujourd'hui répandu dans le monde entier.

Cependant l'usage de la céfuroxime est aujourd'hui « off label » puisqu'aucune préparation commerciale dédiée à un usage oculaire ophtalmologique n'est encore commercialisée. Ceci est une des raisons qui détourne certains chirurgiens de son usage comme le montre l'enquête d'information de l'American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS) menée auprès de ses membres en janvier 2007 et présentée lors d'une session de l'American Academy of Ophtalmology (AAO) en avril 2008 par le Dr David F Chang : sur 1312 chirurgiens ayant répondu au questionnaire (dont 69% de chirurgiens américains), 54% d'entre eux trouvaient qu'il était important d'avoir une forme commerciale de l'antibiotique dédiée à son usage intracaméculaire, et 82% d'entre eux précisaient qu'ils seraient plus enclins à utiliser ce protocole d'antibioprophylaxie si une préparation commerciale dédiée était disponible à un coût raisonnable [107]. Le développement de l'Aprokam®, céfuroxime sodique ayant eu l'AMM pour l'usage intracaméculaire en antibioprophylaxie après chirurgie de cataracte est à cet effet une réelle avancée en termes de sécurité d'utilisation en pratique quotidienne, mais aussi juridique, même s'il ne résout pas tous les problèmes.

Les surdosages par erreurs de dilution ont mis en évidence une toxicité rétinienne maculaire aiguë in vivo, toxicité fortement suspectée in vitro auparavant. Dans la grande majorité des cas décrits dans la littérature, l'accumulation de liquide intra rétinien et le rétinischisis maculaire visibles à l'OCT et responsables d'une baisse d'acuité visuelle régressent rapidement sans séquelles. Mais en cas de fort surdosage, une ischémie maculaire est possible, avec un pronostic fonctionnel visuel sombre à long terme.

Ces complications, mal identifiées au début de l'usage de la céfuroxime intracaméculaire, peuvent facilement passer inaperçues compte tenu de leur survenue très précoce, du caractère infraclinique de la majorité d'entre elles, de leur régression rapide avec de rares séquelles au niveau anatomique et fonctionnel, mais préoccupent les chirurgiens. Ainsi dans l'enquête d'information de l'ASCRS sus-citée, 14% des chirurgiens sondés utilisant une préparation de céfuroxime 1mg/0,1mL « home-made » déclarent avoir eu une complication liée à la céfuroxime.

Il est donc nécessaire d'entourer de précautions drastiques la préparation de la céfuroxime pour son usage intracaméculaire et de réserver son utilisation aux

situations recommandées, sous peine de perdre ce rapport bénéfice-risque jusqu'à présent favorable à son usage à grande échelle.

Enfin il est très intéressant de noter qu'un des cas d'œdème maculaire post phacoémulsification examinés à l'Hôpital Foch avait reçu une dose théorique standard de 1 mg de céfuroxime et avait été compliqué de rupture capsulaire postérieure avec implantation dans le sulcus (cas n°2).

Un surdosage en céfuroxime ne serait alors pas la condition sine qua non d'une toxicité de la céfuroxime, mais celle-ci pourrait aussi être favorisée par une rupture capsulaire postérieure (condition pour laquelle la céfuroxime intracamérulaire n'est pas recommandée et doit être remplacée par la lévofloxacine par voie intraveineuse peropératoire selon l'AFSSAPS) ou une susceptibilité individuelle.

De même, le cas n°6 a été vu en consultation pour avis un mois après la chirurgie et ce sont les circonstances de survenue de la baisse d'acuité visuelle résiduelle, l'anamnèse et l'aspect à l'OCT, à l'angiographie et à l'autofluorescence qui ont permis d'évoquer a posteriori le diagnostic présumé de toxicité maculaire de la céfuroxime.

Ceci soulève un point diagnostique important : savoir rechercher les caractéristiques séquellaires d'une toxicité maculaire à la céfuroxime pour expliquer une absence de récupération complète ou une acuité visuelle basse dans les suites à moyen et long terme de chirurgie de cataracte. L'avenir et l'utilisation croissante de céfuroxime intracamérulaire nous diront si ces cas seront anecdotiques ou une cause susceptible d'insatisfaction post-opératoire.

PARTIE III

ETUDE CLINIQUE

**Article soumis au *Journal of Cataract and Refractive Surgery*
en février 2013**

Epaisseur maculaire après chirurgie de cataracte avec injection intracaméculaire de céfuroxime

Brivael Le Dû¹ MD, Josselin Caradec² PhD, Bertrand Sonigo¹ MD, Jean-François Montin¹ MD, Vincent Pierre-Kahn¹ MD.

¹ Hôpital Foch, Service d'Ophtalmologie, 40 Rue Worth, 92150 Suresnes, France.

² INSERM U955 EQ07, 51 avenue du Général Sarraill, 93 000 Créteil, France.

Correspondance : Brivael Le Dû

Hôpital Foch, Service d'Ophtalmologie

40 Rue Worth

92150 Suresnes, France

E-mail : brivael.ledu@gmail.com

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec les résultats présentés dans cette étude.

Article soumis au Journal of Cataract and Refractive Surgery : en attente de réponse.

Traduction française présentée pour cette thèse.

Les notes de cet article sont indépendantes de la thèse et renvoient à une bibliographie dédiée en fin d'article (pp. 131-132).

ABSTRACT

But: Etudier la tolérance maculaire précoce en OCT à J1 après chirurgie de cataracte avec injection intracaméculaire de céfuroxime.

Lieu: Hôpital Foch, Suresnes, France.

Matériel et méthodes: Etude prospective chez des patients opérés de chirurgie de cataracte par phacoémulsification avec injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL, excluant les patients avec antécédent ou découverte d'œdème maculaire ou de pathologie maculaire. Deux mesures d'OCT Stratus™ ont été effectuées en préopératoire à J0 et en postopératoire à J1 : épaisseur maculaire centrale fovéale et moyenne d'épaisseur maculaire par mapping des 1000 µm centraux. Nous avons comparé les deux mesures d'épaisseur maculaire à J0 et J1 pour chaque intervention.

Résultats: 95 yeux (85 patients, moyenne d'âge 74,7 ±9,2 ans) ont été inclus. La moyenne de l'épaisseur maculaire centrale fovéale à J0 et J1 était respectivement de 184,6 ±31 µm et 185,3 ±34 µm. La moyenne de l'épaisseur maculaire dans les 1000 µm centraux à J0 et J1 était respectivement de 213,9 ±27 µm et 215,3 ±27 µm. Il n'y avait pas de différence significative entre l'épaisseur maculaire centrale fovéale à J0 et J1 ($p=0,773$), ni entre l'épaisseur maculaire des 1000 µm centraux à J0 et J1 ($p=0,549$). L'aspect maculaire en OCT à J1 était normal sans pathologie décelée.

Conclusion: La tolérance maculaire précoce à J1 de la céfuroxime 1mg/0,1mL intracaméculaire en fin d'intervention de chirurgie de cataracte est bonne, sans augmentation d'épaisseur maculaire à l'OCT. En cas d'œdème maculaire dès J1, il faut donc évoquer un éventuel surdosage en céfuroxime comme possible étiologie.

SYNOPSIS

Il n'y a pas de différence significative d'épaisseur maculaire en OCT entre J0 et J1 après chirurgie de cataracte avec injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL.

Introduction

La chirurgie de la cataracte est devenue une chirurgie sûre et efficace grâce aux progrès techniques récents dont la phacoémulsification et la micro incision. L'endophtalmie reste la complication la plus redoutée compte tenu de l'atteinte sévère du pronostic fonctionnel voire oculaire, même si sa fréquence n'a cessé de diminuer ces dernières années pour atteindre une incidence variant de 0,21% à 0,38% en France^{1,2,3} et aux Etats-Unis⁴. Une des raisons de cette baisse d'incidence, hors une asepsie stricte, est l'utilisation d'antibioprophylaxie peropératoire par injection intracaméculaire de céfuroxime à la dose de 1mg/0,1mL en fin d'intervention telle qu'elle a été recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en France en 2011⁵. Ces recommandations ont été établies sur la base d'une étude montrant une diminution d'un facteur cinq du taux d'endophtalmie postopératoire³.

La céfuroxime, céphalosporine de 2^{ème} génération, injectée par voie intracaméculaire a une excellente efficacité et tolérance^{6,7} même si elle a une toxicité rétinienne et endothéliale in vitro connue^{8,9}. Récemment des cas d'œdème maculaire et de toxicité rétinienne ont été découverts très précocement le lendemain et dans les jours suivants des chirurgies de la cataracte, et corrélés à chaque fois à un surdosage accidentel de la céfuroxime intracaméculaire allant de deux¹⁰ à 62 fois¹¹ la dose recommandée. La majorité d'entre eux a été spontanément régressif sans séquelles en quelques jours^{10,12}, même si un cas plus grave a abouti à une ischémie maculaire avec baisse d'acuité visuelle irréversible et perte de la ligne des photorécepteurs à l'OCT¹¹.

Il est décrit dans plusieurs études une épaisseur maculaire inchangée à l'OCT le lendemain de la chirurgie de cataracte sans céfuroxime intracaméculaire¹³ et une augmentation d'épaisseur maculaire de 7 jours jusqu'à 60 jours après cette intervention^{13,14,15}. Concernant la chirurgie de cataracte avec céfuroxime intracaméculaire à la dose recommandée de 1mg/0,1mL, la tolérance rétinienne est bonne, sans augmentation d'épaisseur maculaire à l'OCT 37 jours après la chirurgie¹⁶. Cependant dans la littérature aucune étude ne s'est jamais intéressée à la tolérance maculaire de la céfuroxime intracaméculaire 1mg/0,1mL dès J1 après chirurgie de cataracte, alors même que la cinétique d'apparition des complications maculaires attribuées à cet antibiotique met en évidence une atteinte très précoce. Le but de notre étude est donc d'évaluer la tolérance maculaire précoce de la céfuroxime intracaméculaire 1mg/0,1mL après chirurgie de cataracte, en comparant les épaisseurs maculaires mesurées à l'OCT en préopératoire à J0 et en postopératoire précoce à J1 de l'intervention.

Matériel et méthodes

Notre étude a eu lieu de manière prospective du 28 novembre 2011 au 21 mars 2012 dans le service d'ophtalmologie de l'Hôpital Foch à Suresnes (France). Tous les patients ont été informés de la nature de l'étude et ont donné leur consentement avant leur inclusion.

Les patients opérés de chirurgie de cataracte par phacoémulsification avec implantation en chambre postérieure et injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg/0,1mL en fin d'intervention ont été inclus. Ils devaient pouvoir avoir un OCT préopératoire à J0 et revenir en consultation le lendemain pour un contrôle clinique et OCT. Les critères d'exclusion étaient la connaissance ou la découverte à l'OCT préopératoire le jour de l'intervention d'un œdème maculaire chez le patient ou de liquide intra-rétinien ou de toute anomalie maculaire pouvant influencer l'épaisseur rétinienne.

Les données de la population étudiée ont été relevées : âge, sexe, côté opéré. Tout antécédent susceptible de modifier l'épaisseur maculaire a été noté. La mesure de l'épaisseur rétinienne maculaire a été effectuée sur l'œil opéré par un OCT Stratus™ (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) à J0 avant la chirurgie de cataracte et à J1 lors de la consultation de contrôle. L'examen OCT effectué comprend 6 scans de 6 mm espacés régulièrement de 60° centrés sur le point de fixation fovéolaire du patient. Deux mesures ont été comparées pour chaque patient à J0 et J1 : l'épaisseur maculaire centrale fovéale (en microns) et la moyenne d'épaisseur maculaire des 1000 µm centraux (en microns) calculée par OCT retinal mapping du logiciel de visualisation Stratus OCT™ (Carl Zeiss Meditec). L'OCT time domain utilisé a une résolution axiale de 8 à 10 µm et permet une mesure précise, non invasive, reproductible de l'épaisseur maculaire permettant de mettre en évidence des œdèmes maculaires infra cliniques par augmentation d'épaisseur rétinienne.

La préparation de la céfuroxime était effectuée de manière stérile dans la salle d'opération le matin de chaque journée opératoire par une infirmière de bloc opératoire suivant le protocole de dilution suivant : prélèvement de 25 mL dans une poche de 100 mL de sérum physiologique ; prélèvement de quoi diluer le flacon de céfuroxime 750 mg (Zinnat™, GlaxoSmithKline, Londres, Royaume-Uni) dans la poche de 75 mL de sérum physiologique restant ; injection de la céfuroxime diluée dans la poche de sérum physiologique (concentration de 10 mg/mL) ; prélèvement et versement dans une cupule sur la table opératoire de 5 mL de céfuroxime diluée ; injection intracaméculaire de 1mg/0,1mL de céfuroxime à l'aide d'une seringue à insuline de 1 mL par le chirurgien en fin d'intervention, après obtention d'une bonne étanchéité de la chambre antérieure.

L'analyse statistique de la comparaison de l'épaisseur maculaire fovéale et de l'épaisseur maculaire des 1000 µm centraux à J0 et J1 a été effectuée par un test t de Student avec appariement (Wilcoxon matched-pairs t Student test two-tailed) avec le logiciel GraphPad Prism 4™. On a considéré que la liaison était significative lorsque le degré de signification p était inférieur à 5 % ($p < 0.05$).

Résultats

Un total de 95 yeux opérés chez 85 patients a été inclus. La population étudiée, d'une moyenne d'âge de $74,7 \pm 9,2$ ans, était composée de 50 femmes (dont 9 avec les 2 yeux opérés) et 35 hommes (dont 1 avec les 2 yeux opérés), et de 50 yeux droit et 45 yeux gauche (Table 1). Deux patients étaient diabétiques (un type 2 et un type 1) sans œdème maculaire à l'OCT, un patient avait un antécédent de membrane épirétinienne opérée 18 mois auparavant, trois patients avaient des drusens au pôle postérieur, et un patient a présenté une rupture capsulaire postérieure peropératoire avec implantation dans le sulcus. Quatre yeux de quatre patients ont été exclus après découverte à l'OCT préopératoire à J0 d'un œdème maculaire du diabétique (un cas), d'une membrane épi rétinienne (deux cas) et d'un trou maculaire stade II (un cas).

La moyenne de l'épaisseur maculaire centrale fovéale à J0 était de $184,6 \pm 31$ μm et à J1 de $185,3 \pm 34$ μm . La moyenne de l'épaisseur maculaire dans les 1000 μm centraux à J0 était de $213,9 \pm 27$ μm et à J1 de $215,3 \pm 27$ μm (Table 2). Il n'y avait pas de différence significative entre l'épaisseur maculaire centrale fovéale à J0 et J1 ($p=0,773$, Fig.1), ni entre l'épaisseur maculaire des 1000 μm centraux à J0 et J1 ($p=0,549$, Fig.2). Tous les OCT postopératoires avaient un aspect maculaire normal avec dépression fovéolaire respectée sans liquide rétinien décelable.

Chez le patient ayant eu une rupture capsulaire postérieure, la différence d'épaisseur maculaire centrale fovéale entre J0 et J1 était de $+43$ μm , et la différence d'épaisseur dans les 1000 μm centraux de $+39$ μm . Il s'agissait de la troisième plus importante variation d'épaisseur maculaire de notre série. Chez les deux patients diabétiques de type 2 et de type 1, la différence d'épaisseur maculaire centrale fovéale entre J0 et J1 était respectivement de $+24$ μm et $+10$ μm , et la différence d'épaisseur dans les 1000 μm centraux respectivement de $+20$ μm et $+7$ μm . Les plus fortes variations d'épaisseur maculaire dans les 1000 μm centraux ont été de -37 μm et $+54$ μm chez deux patients sans antécédent ni complication peropératoire notable (Fig.3).

Patients	85
Age moyen \pm SD (années)	74,7 \pm 9,2
Homme	35
Femme	50
Yeux	95
Droit	50
Gauche	45
Antécédent ou complication notable	
Diabète	2
Chirurgie préalable de MER	1
Drusens	3
Rupture capsulaire peropératoire	1

Table 1. Caractéristiques de la population.

	J0	J1
Epaisseur maculaire centrale fovéale \pmSD (μm)	184,6 \pm 31	185,3 \pm 34
Epaisseur maculaire des 1000 μm centraux \pmSD (μm)	213,9 \pm 27	215,3 \pm 27

Table 2. Moyennes des épaisseurs maculaires mesurées

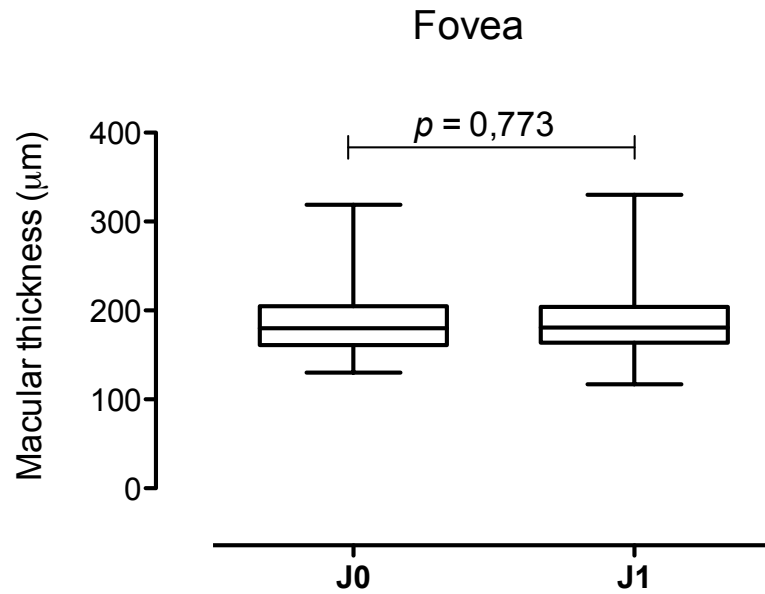


Figure 1. Boxplots comparant l'épaisseur maculaire centrale fovéale en microns entre J0 et J1. Dans le boxplot, la ligne centrale correspond à la médiane, les extrémités de la box au premier et troisième quartiles, et les extrémités des moustaches aux valeurs extrêmes.

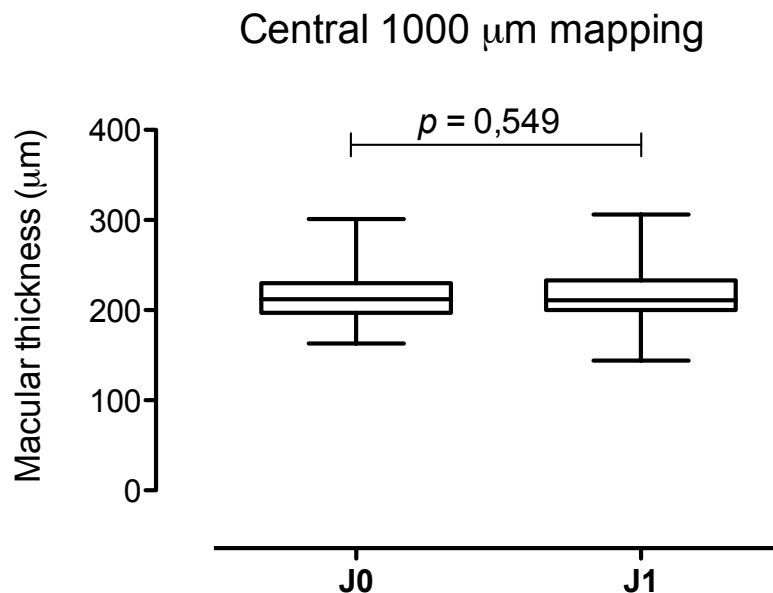


Figure 2. Boxplots comparant l'épaisseur maculaire moyenne en microns dans les 1000 microns centraux entre J0 et J1.

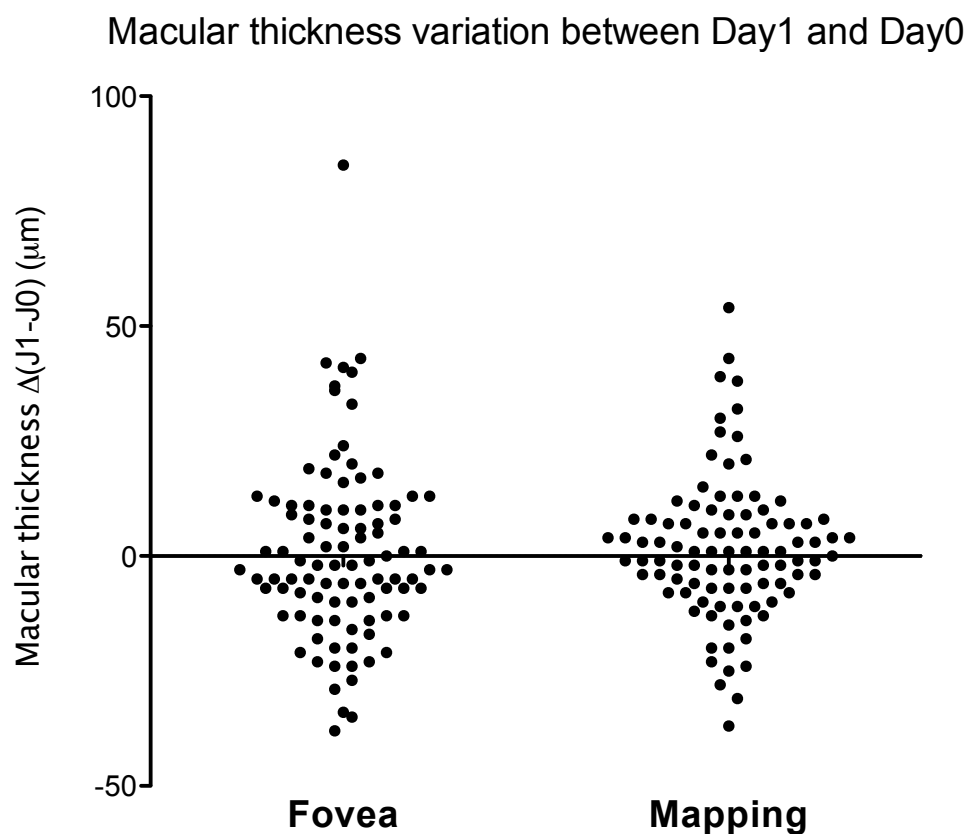


Figure 3. Nuages de point des deltas en microns entre J1 et J0 de l'épaisseur maculaire centrale fovéale et de l'épaisseur maculaire dans les 1000 microns centraux (mapping).

Discussion

L'utilisation récente à grande échelle de la céfuroxime en injection intracaméculaire en fin de chirurgie de cataracte a eu pour conséquence la survenue d'œdèmes maculaires liés à des erreurs de dilution de l'antibiotique. Cette antibioprophylaxie bien tolérée à la dose recommandée de 1mg/0,1mL⁵ a montré son efficacité dans la prévention de l'endophtalmie au côté de l'antisepsie par povidone iodine^{17,18}. L'inconvénient principal reste l'absence de commercialisation de préparation prête à l'emploi dédiée à un usage ophtalmologique, laissant place à des erreurs de dilution.

La céfuroxime intracaméculaire à la dose de 1mg/0,1mL semble bien tolérée⁶ mais son seuil de toxicité n'est pas encore bien établi. Des études de tolérance de la céfuroxime intracaméculaire in vitro ont mis en évidence qu'il n'y avait pas de cytotoxicité sur l'endothélium cornéen après une exposition inférieure à 60 minutes à une concentration de 2,5mg/0,1mL⁷ et que cette cytotoxicité endothéliale débutait à partir d'une concentration de 2,75mg/0,1mL⁹. A contrario, in vivo, deux cas d'œdème maculaire liés à un faible surdosage à 2mg/0,1mL ont été décrits¹⁰, et inversement aucun effet secondaire n'a été retrouvé chez six patients injectés à la dose de 3mg/0,1mL¹⁹, bien qu'aucun OCT n'ait été pratiqué dans ce dernier cas. Il nous a donc semblé important de vérifier sa tolérance in vivo à la dose recommandée de 1mg/0,1mL et de dépister une éventuelle toxicité maculaire infra clinique grâce à l'OCT.

Aucune étude ne s'était encore intéressée à l'aspect OCT précoce à J1 post chirurgie de cataracte avec injection de céfuroxime à la dose recommandée. Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative entre l'épaisseur maculaire centrale fovéale et dans les 1000 microns centraux mesurée à l'OCT entre l'examen préopératoire immédiat le jour de l'intervention et le lendemain de celle-ci. Une étude prospective contre témoin (injection de BSS) n'avait pas retrouvé de différence significative entre l'épaisseur maculaire des 1000 microns centraux et des 6 mm centraux à l'OCT mais la mesure était effectuée 5 ±1 semaines après l'intervention (J37 en moyenne)¹⁶ alors que la toxicité du céfuroxime intracaméculaire est essentiellement précoce, dans les premiers jours postopératoires. Aucun OCT postopératoire de notre étude ne retrouvait par ailleurs l'aspect classique décrit dans les œdèmes maculaires liés à un surdosage en céfuroxime, ni aucun autre signe anormal.

Un patient de notre étude a présenté une rupture capsulaire postérieure peropératoire et a bénéficié d'une injection de céfuroxime 1mg/0,1mL intracaméculaire malgré les recommandations récentes de l'AFSSAPS substituant la céfuroxime intracaméculaire à une antibioprophylaxie générale par lévofloxacin IV peropératoire dans ce cas précis⁵. Il est intéressant de noter que chez ce patient l'augmentation d'épaisseur maculaire est dans les plus élevées de notre étude, autour de 40 microns, ce qui pourrait laisser penser qu'une toxicité plus importante au niveau rétinien a lieu en cas de rupture capsulaire, justifiant sa substitution par une antibioprophylaxie orale. Cette augmentation d'épaisseur maculaire peut aussi être plus classiquement due à une traction vitréenne ou une plus grande inflammation postopératoire sans lien direct avec la céfuroxime.

Une évaluation contre groupe témoin avec instillation de BSS aurait permis de valider de manière plus franche nos résultats. De même il aurait été intéressant d'effectuer d'autres mesures OCT étalées dans la période postopératoire, mais nous avons

décidé d'étudier les résultats précoces à J1 compte tenu de la cinétique d'apparition de l'œdème maculaire dû au surdosage en céfuroxime : in vitro atteinte de l'ERG dès 3 heures après injection d'une dose de 10mg/0,1mL à des lapins albinos et persistant un mois après⁸, et in vivo œdème maculaire avec macro-logettes centrales associé à un décollement séreux rétinien dès J1, avec régression rapide et normalisation à J5 pour cinq yeux sur six dans l'étude des 6 cas consécutifs de Delyfer et al¹². Enfin, une zone plus étendue d'analyse de l'épaisseur maculaire sur le mapping de l'OCT Stratus™ (3mm, 6mm) aurait pu être comparée afin de détecter avec une plus grande précision un éventuel œdème maculaire postopératoire comme le suggèrent Biro et al¹³. Mais notre étude avait un but différent puisqu'elle recherchait un éventuel œdème maculaire aigu toxique lié au pic de concentration de la céfuroxime dont la clairance en chambre antérieure est très rapide (diminution d'un facteur 4 en 1 heure⁶), et non une augmentation d'épaisseur chronique post phacoémulsification sans céfuroxime, de physiopathologie différente.

Conclusion

Notre étude confirme la bonne tolérance maculaire immédiate de l'antibioprophylaxie par injection intracaméculaire de céfuroxime après chirurgie de cataracte, à la dose recommandée de 1mg/0,1mL. Elle ne retrouve pas de différence significative entre l'épaisseur maculaire centrale fovéale ou dans les 1000 microns centraux entre l'examen préopératoire à J0 et celui à J1 postopératoire.

L'apparition d'un œdème maculaire précoce à J1 postopératoire de chirurgie de cataracte impose donc toujours d'évoquer la possibilité d'un surdosage en céfuroxime par erreur de dilution, dans l'attente d'une préparation commerciale pré-dosée.

Bibliographie de l'article (PARTIE III uniquement)

1. Salvanet-Bouccara A, Forestier F, Coscas G, Adenis JP, Denis F. [Bacterial endophthalmitis. Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey]. J Fr Ophtalmol, 1992. 15(12):669-78. [Article in French]
2. Morel C, Gendron G, Tosetti D, Poisson F, Chaumeil C, Auclin F, Laplace O, Tuil E, Warnet JM. Postoperative endophthalmitis: 2000-2002 Results in the XV-XX national ophthalmologic hospital. J Fr Ophtalmol, 2005. 28(2):151-6. [Article in French]
3. ESCRS endophthalmitis study group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. J Cataract Refract Surg 2007. 33:978-88.
4. West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. Ophthalmology, 2005. 112(8):1388-94.
5. Cochereau I, Korobelnik JF, Robert PY, Hajjar J; French Agency for the Safety of Health Products. [Antibioprophylaxis in ocular surgery: AFSSAPS recommendations]. J Fr Ophtalmol 2011. 34(6):428-30. [Article in French]
6. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2002. 28(6):977-81.
7. Lanbeck, P. and O. Paulsen. Short-term effects of four antibiotics on DNA synthesis in endothelial cells. Pharmacol Toxicol, 2001. 88(4):204-8.
8. Shahar J, Zemel E, Perlman I, Loewenstein A. Physiological and toxicological effects of cefuroxime on the albino rabbit retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012. 21;53(2):906-14.
9. Yoeruek, E., et al., Comparison of in vitro safety profiles of vancomycin and cefuroxime on human corneal endothelial cells for intracameral use. J Cataract Refract Surg, 2008. 34(12): p. 2139-45.
10. Buyukyildiz HZ, Gulkilil G, Kumcuoglu YZ. Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery. J Cataract Refract Surg 2010. 36(11):1999-2002.
11. Qureshi F, Clark D. Macular infarction after inadvertent intracameral cefuroxime. J Cataract Refract Surg 2011. 37(6):1168-9.
12. Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S, Zhang Q, Dalbon F, Colin J, Korobelnik JF. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2011. 37(2):271-8.
13. Biro Z, Balla Z, Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. Eye (Lond) 2008. 22(1):8-12.
14. Tiberghien E, Rohart C, Tilleul J, Buffet S, Fajnkuchen F, Chaine. Evaluation de l'épaisseur maculaire en OCT après phakoémulsification non compliquée. Communication orale SFO 2008.
15. Von Jagow B, Ohrloff C, Kohnen T. Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 2007. 245(12):1765-71.
16. Gupta MS, McKee HD, Saldaña M, Stewart OG. Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime. J Cataract Refract Surg 2005. 31(6):1163-6.
17. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: An evidence-based update. Ophthalmology, 2002. 109(1):13-24.

18. Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol* 2012. 23(1):19-25.
19. Sakarya Y, Sakarya R. Cefuroxime dilution error. *Eur J Ophthalmol* 2010. 20(2):460-1

CONCLUSION - DISCUSSION

L'efficacité de l'antibioprophylaxie par céfuroxime intracaméculaire 1mg/0,1mL en fin d'intervention de chirurgie de cataracte a été mise en évidence par plusieurs grandes études dont l'étude pivot européenne de l'ESCRS [32], et très récemment aux Etats-Unis par Shorstein [87]. Permettant de réduire le taux d'endophtalmie d'un facteur allant de cinq fois [32,59], jusqu'à plus de vingt fois [87], elle ne permet cependant pas de s'affranchir totalement du risque d'endophtalmie postopératoire.

La surveillance épidémiologique des cas d'endophtalmie malgré prévention par céfuroxime est ainsi capitale. Il faudra vérifier l'évolution des résistances présentées par les germes responsables d'endophtalmie chez les patients opérés avec céfuroxime. Il existe en effet un risque de sélection de germes résistants en cas d'infection intraoculaire survenant malgré la prévention par cet antibiotique. A titre d'exemple, on pourrait constater une augmentation des cas d'endophtalmies secondaires à des staphylocoques résistants à la méticilline.

Une autre interrogation concerne le traitement curatif probabiliste de l'endophtalmie quand la céfuroxime a été utilisée en prévention. Lorsque l'agent infectieux est mis en évidence, le traitement est secondairement adapté à l'antibiogramme. Mais dans la moitié des cas environ, le germe responsable d'endophtalmie ne peut être identifié en microbiologie, et le traitement reste probabiliste. Quand la bi-antibiothérapie probabiliste de première intention comporte une céphalosporine de 3^{ème} génération (ceftazidime) comme il est recommandé actuellement [35,38], l'usage de la céfuroxime en préventif entraîne-t-il un risque de sélection de bactéries avec une résistance croisée ? L'usage peropératoire de la céfuroxime doit-elle alors faire revoir la bi-antibiothérapie probabiliste en cas de signe d'endophtalmie ?

Depuis les recommandations de plusieurs sociétés savantes et organismes sanitaires dont l'AFSSAPS en France en 2011 [9], la généralisation croissante de l'usage de la céfuroxime intracaméculaire dans la chirurgie de cataracte a révélé des cas d'œdème maculaire secondaire liés à un effet toxique de cette céphalosporine de 2^{ème} génération.

Dans la grande majorité des cas ceux-ci sont secondaires à un surdosage en céfuroxime, fréquemment par erreur de dilution compte tenu de l'absence de préparation commerciale dédiée à son usage ophtalmologique.

Les cas décrits dans la littérature [103,104,105] présentent les mêmes caractéristiques que les case report que nous présentons, avec comme point commun une cinétique d'apparition très précoce dès le lendemain de la chirurgie suivie d'une régression rapide des signes cliniques et tomographiques, et une toxicité dose-dépendante possible au niveau cornéen et maculaire.

On retrouve ainsi fréquemment une réaction en chambre antérieure associée à un œdème de cornée et éventuellement une hypertonie oculaire.

Au niveau rétinien un œdème maculaire toxique est visible très précocement et présente des caractéristiques spécifiques en OCT (foveoschisis, décollement sous

rétinien étendu, œdème prédominant sur les couches externes avec macro logettes centrales). Ces signes régressent spontanément et rapidement dans la grande majorité des cas. Cependant des séquelles sont possibles au niveau rétinien, à type d'altérations de l'épithélium pigmentaire ou des photorécepteurs visibles sur les OCT spectral domain haute définition, de zones d'atrophies ou d'altérations de l'autofluorescence maculaire. A contrario d'un syndrome d'Irvine Gass d'apparition classiquement plus tardive, l'angiographie à la fluorescéine est quant à elle normale au moment du diagnostic.

Il faut noter qu'un cas très grave d'ischémie maculaire a aussi été décrit dans la littérature après un surdosage très important [105], soulignant à quel point le maniement de cet antibiotique doit être précautionneux pour éviter des atteintes fonctionnelles graves.

Allant dans ce sens, une céfuroxime sodique - Aprokam® (laboratoire Théa) de dilution simplifiée a obtenu très récemment l'AMM pour l'usage ophtalmologique intracaméculaire après chirurgie de cataracte en France, ce qui permettra probablement de réduire l'incidence des surdosages. Cependant, une étape de dilution persiste et le risque toxique reste présent, notamment dans des situations suspectes particulières pour lesquelles l'AFSSAPS a décidé de recommander une antibioprophylaxie orale par fluoroquinolone plutôt que la céfuroxime intracaméculaire [9].

Ainsi en cas de rupture capsulaire postérieure peropératoire, il semblerait que le risque de toxicité maculaire de la céfuroxime soit plus important, avec plusieurs cas décrits. D'un autre côté, une équipe d'ophtalmologues américains dirigée par Shorstein a récemment décidé d'injecter un antibiotique intracaméculaire quelle que soit l'intégrité de la capsule postérieure, sans étudier la tolérance maculaire précoce chez les patients avec rupture capsulaire [87]. Aucune réelle étude scientifique n'a à ce jour permis de confirmer l'augmentation du risque toxique de la céfuroxime chez ces patients avec rupture capsulaire postérieure ou au contraire de valider son innocuité.

Ces informations seraient notamment intéressantes pour l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la cataracte de l'enfant, chez qui un capsulorhexis postérieur et une vitrectomie antérieure a minima sont généralement la norme. Chez les enfants, il est donc licite de se poser la question d'une majoration du risque toxique d'une injection intracaméculaire de céfuroxime, et de sa dose (compte tenu du plus faible volume de chambre antérieure), face au bénéfice escompté en terme d'antibioprophylaxie.

Notre étude montre pour la première fois qu'à la dose recommandée de 1mg/0,1mL et dans les circonstances d'une chirurgie de cataracte simple non compliquée, la tolérance maculaire précoce est excellente, avec une absence d'augmentation d'épaisseur maculaire à J1 postopératoire, délai habituel du pic de toxicité maculaire de la céfuroxime. Ceci devrait encourager la diffusion croissante de cette antibioprophylaxie simple et efficace qui va dans le sens d'une prévention du risque infectieux chirurgical toujours optimisée, prévention par ailleurs très efficace en chirurgie de cataracte avec un taux très bas d'endophtalmie de nos jours.

Il conviendra toutefois dans le futur d'être vigilants sur cette tolérance à grande échelle, pouvant mettre à jour de nouveaux profils à risque majoré de toxicité rétinienne, ainsi que sur l'efficacité de cette antibioprophylaxie qui soumet la flore bactérienne conjonctivale et palpébrale à une pression antibiotique, majorant ainsi le risque d'apparition de souches bactériennes résistantes.

ANNEXE

Protocole prévention des endophtalmies ZINNAT (CEFUROXIME 750mg)

Protocole à suivre pour la prévention des endophtalmies :

- Préparer systématiquement un flacon par séance opératoire.
- Prévenir le chirurgien en cas d'allergie aux antibiotiques du patient

Préparation par l'infirmière de salle d'opération de manière stérile:

1. Prendre une poche de 100 ml de sérum physiologique. Contrairement à la photo, garder la poche dans une pochette stérile ou plateau stérile.
2. Retirer 25 ml de sérum physiologique.
3. Il reste donc 75 ml de sérum physiologique. Prélever dans la poche de 75 ml de quoi diluer le flacon de Zinnat de 750 mg.
4. Injecter le Zinnat dans la poche qui ne contient plus que 75 ml.
5. Prélever au moins 5 ml et le verser dans une cupule sur la table opératoire.
6. Le chirurgien instille 0,1 ml dans le segment antérieur de l'œil avec une seringue à insuline.

Dr Bertrand SONIGO
Fait le 25/02/2010



BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Février 2000.
2. Atlas d'ophtalmologie clinique, troisième édition. David J. Spalton. Roger A. Hitchings. Paul A. Hunter, Elsevier. Octobre 2005.
3. Coscas G et collaborateurs. OCT et DMLA. Rapport annuel des Sociétés d'Ophtalmologie de France. 2008.
4. Forte R, Cennamo GL, Finelli ML, De Crecchio G. Comparison of Time Domain Stratus OCT and Spectral Domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye*, 2009. 23 : 2071-8.
5. Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Assessment of artifacts and reproducibility across Spectral- and Time-Domain Optical Coherence Tomography devices. *Ophthalmology*, 2009. 116 : 1960-70.
6. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*, 2006. 124 : 193-8.
7. Bentaleb-Machkour Z, Jouffroy E, Rabilloud M, Grange JD, Kodjikian L. Comparison of central macular thickness measured by three OCT models and study of interoperator variability. *Scientific World Journal*. 2012. 842795.
8. Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF).
<http://www.snof.org/encyclopedia/histoire-de-l-operation-de-la-cataracte>
9. Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS). Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire - Recommandations de bonne pratique (03/05/2011).
10. Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS). Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires de surface. 2004.
11. Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse d'avis - Nefanac® (népafénac), anti-inflammatoire non stéroïdien en collyre – Décembre 2011.
12. Miyake K. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in cataract intraocular lens surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 1995. 6 : 62-5.
13. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology*, 1998. 105 : 397-405.

-
14. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Cataract in adults: management of functional impairment. *Rockville : AHCPR, 1993.*
 15. Montes J, Erakgun T, Afrashi F, *et al.* Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica, 2003. 217 : 408-12.*
 16. Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol, 2002. 17 : 167-80.*
 17. Lee PP, Kamberg GJ, Hilborne LH, Massanari RM, Kahan JP, Park RE, *et al.* Cataract surgery. A literature review and ratings of appropriateness and cruciality. *Santa Monica : RAND; 1993.*
 18. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA, Roca JA, Sanchez JG, Wu L, Berrocal MH, Maia M. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for the management of pseudophakic cystoid macular edema : Pilot study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *J Cataract Refract Surg, 2007. 33 : 2098-105.*
 19. Benitah NR, Arroyo JG. Pseudophakic cystoid macular edema. *Int Ophthalmol Clin, 2010. 50 : 139-53.*
 20. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina, 2011. 31 : 4-12.*
 21. Rho DS. Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: Diclofenac versus ketorolac. *J Cataract Refract Surg, 2003. 29 : 2378-84.*
 22. Biro Z, Balla Z, Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye, 2008. 22 : 8-12.*
 23. Von Jagow B. Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007. 245 : 1765-71.*
 24. Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S. Prevalence of optical coherence tomography-diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clin Experiment Ophthalmol, 2012. 40 : 282-7.*
 25. Tiberghien E. Evaluation de l'épaisseur maculaire en OCT après phacoémulsification non compliquée. *Communication orale SFO 2008.*
 26. Mandelbaum S, Meisler DM. Postoperative chronic microbial endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin 1993, 33 : 71-9.*
 27. Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg 2006, 32 : 181-2.*

-
28. Brézin AP et collaborateurs. Les Uvéites. Rapport annuel de la SFO, 2010. Masson, pp 175-187.
 29. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Microbiologic factors and visual outcome in the endophthalmitis vitrectomy study. *Am J Ophthalmol* 1996, 122 : 830-46.
 30. Salvanet-Bouccara A, Forestier F, Coscas G, Adenis JP, Denis F. Bacterial endophthalmitis. Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey. *J Fr Ophthalmol*, 1992. 15 : 669-78.
 31. Morel C, Gendron G, Tosetti D, Poisson F, Chaumeil C, Auclin F, Laplace O, Tuil E, Warnet JM. Postoperative endophthalmitis: 2000-2002 Results in the XV-XX national ophthalmologic hospital. *J Fr Ophthalmol*, 2005. 28 : 151-6.
 32. ESCRS endophthalmitis study group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg*, 2007. 33 : 978-88.
 33. West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology*, 2005. 112 : 1388-94.
 34. Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D. ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis, version 2, august 2007, p.2.
 35. Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D. ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis, version 2, august 2007, p.15.
 36. Beigi B, Westlake W, Mangelschots E, et al. Peroperative microbial contamination of anterior chamber aspirates during extracapsular cataract extraction and phaco-emulsification. *Br J Ophthalmol* 1997, 81 : 953-5.
 37. Maxwell DPJr, Brent BD, Orillac R, et al. A natural history study of experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Curr Eye Res* 1993, 12 : 907-12.
 38. Sternberg P Jr, Martin DF. Management of endophthalmitis in the post-endophthalmitis vitrectomy study era. *Arch Ophthalmo* 2001, 119 : 754-5.
 39. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of post-operative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995, 113 : 1479-96
 40. Durand ML. The Post-Endophthalmitis Vitrectomy Study Era. *Arch Ophthalmol* 2002, 120 : 233-4

-
41. Chirurgie de la cataracte. J-L. Arné. P. Turut. T. Amzallag. Masson. 2005.
 42. Bohigian GM. A study of the incidence of culture-positive endophthalmitis after cataract surgery in an ambulatory care center. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999, 30 : 295-8.
 43. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: An evidence-based update. *Ophthalmology*, 2002. 109 : 13-24.
 44. Chisari G, *et al.* Presurgical antimicrobial prophylaxis: effect on ocular flora in healthy patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004. 42 : 35-8
 45. Gray TB, *et al.* Fusidic acid prophylaxis before cataract surgery: patient self-administration. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1993. 21 : 99-103.
 46. Bialasiewicz AA, Welt R. Präoperative microbiologische Diagnostik vor elektiven intraokularen Einfriggen und INfektionsprophylaxe mit Tobramycin-Augentropfen. Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1991. 198 : 87-93.
 47. Mistlberger A, *et al.* Anterior chamber contamination during cataract surgery with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*, 1997. 23 : 1064-9.
 48. Allen HF, Mangiaracine AB. Bacterial endophthalmitis after cataract extraction. *Arch Ophthalmol*, 1974. 72 : 454-62.
 49. Schmitz S, *et al.* Endophthalmitis in cataract surgery: results of a german survey. *Ophthalmology*, 1999. 106 : 1869-77.
 50. Chalkley THF, Shock D. An evaluation of prophylactic subconjunctival antibiotic injection in cataract surgery. *Am J Ophthalmol*, 1967. 64 : 1084-7.
 51. Colleaux KM, Hamilton WK. Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. *Can J Ophthalmol*, 2000. 35 : 37.
 52. McMillan JJ, Mead MD. Prophylactic subconjunctival antibiotics after cataract extraction - Evaluation of their desirability and efficacy. *Int Ophthalmol Clin*, 1994. 34 : 43-9.
 53. Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F, Pfeiffer N. Endophthalmitis in cataract surgery. Results of a German survey. *Ophthalmology*, 1999. 106 : 1869-77.
 54. Masket S. Preventing, diagnosing, and treating endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg*, 1998. 24 : 725-6.

-
55. Elder M, Tarr K, Leaming D. The New Zealand cataract and refractive surgery survey. *Clin Exp Ophthalmol*, 2000. 28 : 89-96.
 56. Dinakaran S, Crome DA. Prophylactic measures prevalent in the United Kingdom. *J Cataract Refract Surg*, 2002. 28 : 387-8.
 57. Morlet N, Gatus B, Coroneo M. Patterns of peri-operative prophylaxis for cataract surgery: A survey of Australian ophthalmologists. *Aust NZJ Ophthalmol*, 1998. 26 : 5-12.
 58. Peyman G, Lee P, Seal DV. Endophthalmitis – diagnosis and management. *Taylor & Francis, London*, 2004 : 1-270.
 59. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2002. 28 : 977-81.
 60. Caillon J, Juvin ME, Pirault JL, Drugeon HB. Activité bactéricide de la Daptomycine (LY 146032) comparée à celle de la Vancomycine et de la Teicoplanine sur les bactéries à gram positif. *Path Biol*, 1989. 37 : 540-8.
 61. Gritz DC, Cevallos AV, Smolin G, Whitcher JP Jr. Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. *Ophthalmology*, 1996. 103 : 1204-9.
 62. Liang C, Peyman GA, Sonmez M, Molinari LC. Experimental prophylaxis of Staphylococcus aureus endophthalmitis after vitrectomy. The use of antibiotics in irrigating solution. *Retina*, 1999. 19 : 223-9.
 63. Axer-Siegel R, et al. Cystoid macular edema after cataract surgery with intraocular vancomycin. *Ophthalmology*, 1999. 106 : 1660-4.
 64. Hancock HA, et al. Acute aminoglycoside retinal toxicity in vivo and in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46 : 4804-8.
 65. Penha FM, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals – part II: retinal toxicity of current and new drugs. *Ophthalmic Res*, 2010. 44 : 205-24.
 66. AAO-CDC Task Force: The prophylactic use of vancomycin for intraocular surgery. *Quality of Care Publications, Number 515, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, October 1999.*
 67. May L, Navarro VB, Gottsch JD. First do no harm: Routine use of aminoglycosides in the operating room. *Insight*, 2000. 25 : 77-80.
 68. Gimbel HV. Intracameral vancomycin - rationale and experience. *CRS Today*, 2007. 7 : 71-4.

-
69. Soheilian M, *et al.* Traumatic Endophthalmitis Trial Research Group: Prophylaxis of acute posttraumatic bacterial endophthalmitis: a multi-centre, randomized clinical trial of intraocular antibiotic injection, report 2. *Arch Ophthalmol*, 2007. 125 : 460-5.
 70. Romero P, Mendez I, Salvat M, *et al.* Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006, 32 : 438-41.
 71. Lundstrom M, Montan P, Steveni U, Thorburn W, Wejde G. Reduced incidence of endophthalmitis following cataract extraction. National registration has found the risk factors. *Lakartidningen*, 2006. 103 : 2868-70.
 72. Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract*, 2006. 55 : 106-12.
 73. Agence Nationale de Santé et du Médicament (ANSM). Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations – Aprokam® - Laboratoires Théa (23/07/2012).
 74. Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS). Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires de surface. 2004.
 75. Fiscella RG, *et al.* Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration. *Ophthalmology*, 1999. 106 : p. 2286-90.
 76. Pea F, *et al.* Levofloxacin disposition over time in aqueous humor of patients undergoing cataract surgery. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005. 49 : 2554-7.
 77. Adenis JP, *et al.* Ciprofloxacin ophthalmic solution versus rifamycin ophthalmic solution for the treatment of conjunctivitis and blepharitis. *Eur J Ophthalmol*, 1995. 5 : p. 82-7.
 78. Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN Ouest). *Prévention des infections nosocomiales en ophtalmologie*. 2002.
 79. Martin C. *Antibioprofylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : principes généraux*. Ed. SFAR. 2011.
 80. Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humour concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31 : 1377-85.
 81. Sundelin K, Stenevi U, Seal D, Gardner S, Ropo A, Geldsetzer K. Corneal penetration of topical levofloxacin 0.5% - pharmacokinetic profile with aqueous humour concentrations after intensive pre- and post-operative dosing and implications for prophylactic use. *Acta Ophtalmol*, 2009. 87 : 160-5.

-
82. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, Rylander M, Zetterström C. Prophylactic intra-cameral cefuroxime. Evaluations of safety kinetics in cataract surgery. *J Cat Refract Surg*, 2002. 28 : 982-7.
 83. Seal DV, Barry P, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW, Wilhelmus KR. ESCRS study of prophylaxis of post- operative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg*, 2006. 32 : 396-406.
 84. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, *et al.* Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology*, 2007. 114 : 866-70.
 85. García-Sáenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, Bañuelos JB. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: ten-year comparative study. *J Cataract Refract Surg*, 2010. 36 : 203-7.
 86. Barreau G, Mounier M, Marin B, *et al.* Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg*, 2012. 38 : 1370-5.
 87. Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a North California eye department. *J Cataract Refract Surg*, 2013. 39 : 8-14.
 88. Crémieux AC. Du bon usage des antibiotiques 2012. *Ed. Doin*, pp 205-7.
 89. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013.
 90. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Céfuroxime IV, Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, p.7. 26 sept 2010.
 91. SF0 – AAO. Section 10 : Glaucome, 2010, chapitre 2, pp 18-20.
 92. Lanbeck P, Paulsen O. Short-term effects of four antibiotics on DNA synthesis in endothelial cells. *Pharmacol Toxicol*, 2001. 88 : 204-8.
 93. Yoeruek E, Spitzer MS, Saygili O, Tatar O, Biedermann T, Yoeruek E, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. Comparison of in vitro safety profiles of vancomycin and cefuroxime on human corneal endothelial cells for intracameral use. *J Cataract Refract Surg*, 2008. 34 : 2139-45.

-
94. Shahar J, Zemel E, Perlman I, Loewenstein A. Physiological and toxicological effects of cefuroxime on the albino rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. 21;53 : 906-14.
 95. Lam PT, Young AL, Cheng LL, Tam PM, Lee VY. Randomized controlled trial on the safety of intracameral cephalosporins in cataract surgery. *Clin Ophthalmol*, 2010. 4 : 1499-504.
 96. Gupta MS, McKee HDR, Saldaña M, Stewart OG. Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31 : 1163–6.
 97. Buyukyildiz HZ, Gulkilik G, Kumcuoglu YZ. Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2010. 36 : 1999-2002.
 98. Sakarya Y. Cefuroxime dilution error. *Eur J Ophthalmol*, 2010. 20 : 460-1.
 99. Villada JR, *et al*. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31:620-1.
 100. Diez MR, *et al*. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis with intracameral cefuroxime: a five years' experience. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2009. 84 : 85-9.
 101. Herbert ME, Brewster GS, Lanctot-Herbert M. Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. *West J Med*, 2000.172 : 341.
 102. Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A. Penicillin allergy: a rare paediatric condition? *Arch Dis Child*, 1988. 63 : 1342-6.
 103. Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995. 74 : 167-70.
 104. Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S, Zhang Q, Dalbon F, Colin J, Korobelnik JF. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2011. 37 : 271-8.
 105. Qureshi F, Clark D. Macular infarction after inadvertent intracameral cefuroxime. *J Cataract Refract Surg*, 2011. 37 : 1168-9.
 106. Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50mg/mL intracameral cefuroxime. *Acta Ophthalmol*, 2012. 90 : 153-4.
 107. Guttman C. US is slow to respond to ESCRS Endophthalmitis Study. *Cataract Update. Eurotimes*, 2008, vol 13, issue 4.